

UNIVERSIDADE DA CORUÑA



TESIS DOCTORAL

**Amiloidosis cardiaca: caracterización clínica,
manejo terapéutico y pronóstico**

Gonzalo Barge Caballero

Junio 2020

Amiloidosis cardiaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico

Autor: Gonzalo Barge Caballero

Tesis doctoral UDC/2020

Directora y tutora: Dra. Marisa Crespo Leiro

Co-director: Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Dña. María Generosa Crespo Leiro, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Medicina de la Universidade da Coruña y Jefa de Sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

D. José Manuel Vázquez Rodríguez, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Acreditan

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

Amiloidosis cardíaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico

Que para optar al grado de Doctor presenta **D. Gonzalo Barge Caballero**, licenciado en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral.

A Coruña, 4 de junio de 2020

Dra. María Generosa Crespo Leiro

Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez

A la memoria de Luis Miranda

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta Tesis Doctoral no habría sido posible sin la ayuda y colaboración de múltiples personas, desde compañeros de trabajo a familiares y amigos. Sin embargo, me gustaría mostrar un especial agradecimiento a aquell@s que he sentido más cerca durante este largo pero enriquecedor camino:

- A la **Dra. Marisa Crespo Leiro**, jefa de sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y directora de esta Tesis Doctoral. Resulta imposible resumir en pocas palabras todo lo que te debo, pero es obligado destacar el papel de protección casi maternal que has ejercido a lo largo de toda mi trayectoria profesional. Gracias por tanto.
- Al **Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez**, jefe del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y co-director de esta Tesis Doctoral. Sin duda, ejemplo de equilibrio entre capacidad de liderazgo y calidad humana.
- A la **Dra. Raquel Vázquez García**, residente del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Sin tu esfuerzo y dedicación, este proyecto nunca se habría finalizado.
- A todos mis **compañeros de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco** del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Trabajar cada día a vuestro lado es un absoluto privilegio.

- A **Alejandro Rapitis, Nacho Mosquera y Nacho Lavilla**, integrantes de **Tacrolimus**. El rock and roll y los decibelios fueron la mejor terapia contra las largas tardes de encierro que dediqué a escribir esta Tesis Doctoral.
- A **Fátima y Antón**, amigos con mayúsculas desde hace casi 20 años. Gracias por haber estado a mi lado siempre que os necesité. Sonrío al pensar en todos los viajes y conciertos que nos quedan juntos.
- A **Nano, Nala y Janis**. Vuestro amor perruno incondicional es capaz de hacer que brille el sol en los días más lluviosos de invierno.
- A **Rocío, Brais y Tania**, por haberme enseñado la manera de afrontar las adversidades que se nos presentan en la vida. Gracias por transmitirme vuestro cariño y vuestra valentía.
- A **Natalia** y a mi **sobrina Nerea**, por hacer inmensamente feliz a alguien imprescindible para mí.
- A mi hermano **Eduardo**. Has sido el principal referente en mi vida personal y profesional. He tenido la inmesa suerte de que nuestros caminos no se hayan separado desde el momento en que nos conocimos. Y estoy seguro de que así será para siempre.

- A mis padres, **María Pilar y José Antonio**. Es obvio que las palabras no me permiten llegar a expresar todo lo que siento por vosotros. Me lo habéis dado todo, y todo lo bueno que hay en mí es gracias a vosotros. Os quiero.
- A **Paula**, ejemplo de mujer y luchadora incansable. Has llenado mi vida con la paz y el amor que tanto necesitaba. Mi destino está escrito en tu mirada. Siempre juntos.

Eternas gracias a todos, de corazón.

Gon

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	9
RESUMEN (ESPAÑOL)	11
RESUMO (GALEGO)	13
ABSTRACT (INGLÉS)	15
PRESENTACIÓN DEL TRABAJO.....	17
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. AMILOIDOSIS CARDIACA: GENERALIDADES	23
1.1.1. Definición y tipos de amiloidosis	23
1.1.2. Amiloidosis por cadenas ligeras	26
1.1.3. Amiloidosis por transtirretina	26
1.1.3.1. Amiloidosis por transtirretina hereditaria	27
1.1.3.2. Amiloidosis por transtirretina natural o <i>wild-type</i>	29
1.2. AMILOIDOSIS CARDIACA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS	33
1.2.1. Manifestaciones clínicas derivadas de la afectación cardiaca.....	33
1.2.2. Manifestaciones clínicas derivadas de la afectación sistémica	35
1.3. AMILOIDOSIS CARDIACA: DIAGNÓSTICO	39
1.3.1. Pruebas de laboratorio.....	39
1.3.2. Electrocardiograma de 12 derivaciones	40
1.3.3. Ecocardiograma transtorácico	42
1.3.4. Resonancia magnética cardiaca	44
1.3.5. Imagen nuclear.....	47
1.3.6. Estudios histológicos	49
1.3.7. Estudio genético.....	50
1.3.8. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca	50
1.4. AMILOIDOSIS CARDIACA: TRATAMIENTO	55
1.4.1. Tratamiento general de la afectación cardiaca	55

1.4.2. Tratamiento específico.....	61
1.4.2.1. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras	61
1.4.2.2. Amiloidosis cardíaca por transtirretina.....	63
1.4.2.3. Tratamientos específicos comunes.....	69
1.5. AMILOIDOSIS CARDIACA: PRONÓSTICO.....	73
2. JUSTIFICACIÓN.....	79
2.1. AMILOIDOSIS CARDIACA: ¿POR QUÉ ESTUDIAR ESTA ENTIDAD?.....	81
2.2. LITERATURA PREVIA SOBRE EL TEMA A ESTUDIO.....	82
3. OBJETIVOS.....	85
4. METODOLOGÍA.....	89
4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	91
4.2. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	92
4.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	92
4.3.1. Características clínicas.....	92
4.3.2. Estudio genético	93
4.3.3. Pruebas de laboratorio.....	94
4.3.4. Gammagrafía ósea	94
4.3.5. Estudios histológicos	94
4.3.6. Electrocardiograma	95
4.3.7. Imagen cardíaca	95
4.3.8. Desenlaces clínicos	96
4.4. TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	96
5. RESULTADOS	99
5.1. PACIENTES.....	101
5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES	103
5.3. PRUEBAS DE LABORATORIO	105
5.4. GAMMAGRAFÍA ÓSEA	106
5.5. ESTUDIOS HISTOLÓGICOS	106
5.6. ELECTROCARDIOGRAMA	107
5.7. IMAGEN CARDIACA	107
5.8. DESENLACES CLÍNICOS	112

6. DISCUSIÓN	117
6.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS	119
6.2. PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES	120
6.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	123
6.4. SUPERVIVENCIA Y PREDICTORES PRONÓSTICOS.....	125
6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	127
7. CONCLUSIONES	129
8. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	135
8.1. TABLAS	137
8.2. FIGURAS	139
9. BIBLIOGRAFÍA.....	141
ANEXO 1.....	175
ANEXO 2.....	179
ANEXO 3.....	193
ANEXO 4.....	201

ABREVIATURAS

AC: amiloidosis cardiaca.

AL: amiloidosis por *light chain* o cadenas ligeras.

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

ARM: antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides.

ARNip: ARN de interferencia pequeño.

ARNm: ARN mensajero.

ASE: *American Society of Echocardiography*.

ATTR: amiloidosis por transtirretina.

ATTRh: amiloidosis por transtirretina hereditaria.

ATTRwt: amiloidosis por transtirretina *wild-type* o natural.

BEM: biopsia endomiocárdica.

BNP: *B-type natriuretic peptide* o péptido natriurético tipo B.

CM: componente monoclonal.

CPK: creatina fosfoquinasa.

DAI: desfibrilador automático implantable.

DPD: 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico.

ECG: electrocardiograma.

EMA: *European Medicines Agency*.

ETT: ecocardiograma transtorácico.

FA: fibrilación auricular.

FDA: *Food and Drug Administration*.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FLA: flutter auricular.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

GOT: transaminasa glutámico oxalacética.

GPT: transaminasa glutámico pirúvica.

HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

HMDP: hidroximetilen-difosfonato.

HR: *hazard ratio*.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

IC: insuficiencia cardiaca.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ig-SAP: anticuerpos dirigidos específicamente contra el *serum amyloid P component* o componente amiloide sérico P.

ISA: *International Society of Amyloidosis*.

LDH: lactato deshidrogenasa.

LDLc: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

NT-proBNP: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* o propéptido natriurético tipo B N-terminal.

NYHA: *New York Heart Association*.

OAS: oligonucleótidos antisentido.

PAF: polineuropatía amiloidótica familiar.

PYP: pirofosfato.

RISC: *RNA-induced silencing complex*.

RMC: resonancia magnética cardiaca.

RTG: realce tardío con gadolinio.

SAP: *serum amyloid P component* o componente amiloide sérico P.

SERGAS: Servicio Galego de Saúde.

SLG: *strain* longitudinal global.

TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion* o excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo.

TC: trasplante cardiaco.

TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

TTR: transtirretina.

TUDCA: ácido tauroursodeoxicólico.

VEC: volumen extracelular.

VI: ventrículo izquierdo.

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La amiloidosis cardiaca (AC) por cadenas ligeras (AC-AL) y por transtirretina (AC-ATTR) son los dos tipos más frecuentes de esta enfermedad. Se pretende caracterizar clínicamente ambas entidades y analizar su pronóstico.

MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados de AC entre 1998 y 2018 en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, con un seguimiento clínico hasta junio de 2019. Se recogieron las características clínicas basales y los resultados de las pruebas complementarias al diagnóstico; se analizó la supervivencia e incidencia de desenlaces clínicos adversos.

RESULTADOS

Se identificaron 105 pacientes con AC, 65 AC-ATTR y 40 AC-AL. La edad media era de 74,4 años; el 24,8% eran mujeres. En ambos grupos la insuficiencia cardiaca (IC) fue la forma de presentación clínica más frecuente (55,2%). Los hallazgos electrocardiográficos más prevalentes fueron el patrón de pseudoinfarto (68,5%) y un índice de Sokolow-Lyon $<1,5$ mV (67,7%), sin diferencias entre los dos tipos. Tras un seguimiento mediano de 13,7 meses (rango intercuartílico 5,8-28,6 meses), la supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 43,3%, 40,4% y 35,4%, respectivamente, en pacientes con AC-AL y de 85,1%, 57,3% y 31,4% en pacientes con AC-ATTR ($p=0,004$).

El tipo AC-AL (*Hazard ratio* (HR) 3,41, intervalo de confianza al 95% (IC95%) 1,45-8,06, $p=0,005$), el ingreso previo por IC (HR 4,25, IC95% 1,63-11,09, $p=0,003$) y una clase *New York Heart Association* (NYHA) III-IV (HR 2,76, IC95% 1,09-7,03, $p=0,033$) fueron predictores independientes de la mortalidad, mientras que el tratamiento betabloqueante se asoció con una mayor supervivencia (HR 0,23, IC95% 0,09-0,59, $p=0,002$).

CONCLUSIONES

Existen ciertas diferencias en la presentación clínica de los pacientes con AC-AL y AC-ATTR. Ambas entidades, y muy especialmente la AC-AL, presentan un pobre pronóstico vital.

RESUMO

INTRODUCCIÓN E OBXECTIVOS

A amiloidose cardíaca (AC) por cadeas lixeiras (AC-AL) e por transtirretina (AC-ATTR) son os dous tipos máis comúns desta enfermidade. Preténdese caracterizar clínicamente ambas entidades e analizar o seu pronóstico.

MÉTODOS

Realizouse unha revisión retrospectiva de todos os pacientes diagnosticados de AC entre 1998 e 2018 no Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, cun seguimento clínico ata xuño de 2019. Recolléronse as características clínicas basales e os resultados das probas complementarias ao diagnóstico; analizáronse a supervivencia e incidencia de desenlaces clínicos adversos.

RESULTADOS

Identificáronse 105 pacientes con AC, 65 AC-ATTR e 40 AC-AL. A idade media era de 74,4 anos; o 24,8% eran mulleres. En ambos grupos a insuficiencia cardíaca (IC) foi a forma de presentación clínica máis frecuente (55,2%). Os achados electrocardiográficos máis comúns foron o patrón de pseudoinfarto (68,5%) e un índice de Sokolow-Lyon $<1,5$ mV (67,7%), sen diferenzas entre os dous tipos. Despois dun seguimento mediano de 13,7 meses (rango intercuartílico 5,8-28,6 meses), a supervivencia a 1, 3 e 5 anos foi do 43,3%, 40,4% e 35,4%, respectivamente, en pacientes con AC-AL e do 85,1%, 57,3% e 31,4% en pacientes con AC-ATTR ($p=0,004$).

O tipo AC-AL (*Hazard ratio* (HR) 3,41, intervalo de confianza ao 95% (IC95%) 1,45-8,06, $p=0,005$), o ingreso previo por IC (HR 4,25, IC95% 1,63-11,09, $p=0,003$) e unha clase New York

Heart Association (NYHA) III-IV (HR 2,76, IC95% 1,09-7,03, $p=0,033$) foron predictores independentes da mortalidade, namentres que o tratamento betabloqueante asociouse cunha maior supervivencia (HR 0,23, IC95% 0,09-0,59, $p=0,002$).

CONCLUSIÓN

Existen certas diferenzas na presentación clínica dos doentes con AC-AL e AC-ATTR. Ambas entidades, e moi especialmente a AC-AL, teñen un pobre pronóstico vital.

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

The two most common subtypes of cardiac amyloidosis (CA) are light-chain (AL-CA) and transthyretin (ATTR-CA). The aims of this study are to characterize both entities and analyze their prognoses.

METHODS

A single-centre retrospective review of CA patients diagnosed between 1998 and 2018 in Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, with clinical follow-up until June 2019. Baseline clinical characteristics and test results were collected; survival and adverse clinical outcomes were analyzed.

RESULTS

There were 105 CA patients: 65 ATTR-CA and 40 AL-CA. Mean age was 74.4 years, 24.8% were women. Heart failure (HF) was the most frequent clinical presentation (55.2%) in both groups. The most prevalent electrocardiographic findings were pseudoinfarction pattern (68.5%) and Sokolow-Lyon index <1.5 mV (67.7%), with no differences between CA subtypes. After a median follow-up of 13.7 months (interquartile range 5.8-28.6 months), one, three and five-year survival were 43.3%, 40.4% and 35.4% for AL-CA patients, and 85.1%, 57.3% and 31.4% in ATTR-CA patients ($p=0.004$).

Independent predictors of mortality were AL-CA subtype (Hazard ratio (HR) 3.41, 95% confidence interval (CI95%) 1.45-8.06, $p=0.005$), previous admission for HF (HR 4.25, CI95% 1.63-11.09, $p=0.003$) and New York Heart Association (NYHA) class III-IV (HR 2.76, CI 95%, 1.09-

7.03, $p=0.033$). Beta-blocker therapy was associated with longer survival (HR 0.23, CI 95% 0.09-0.59, $p=0.002$).

CONCLUSIONS

Differences exist between the clinical presentation of AL-CA and ATTR-CA patients; both diseases, particularly AL-CA, are associated with poor life prognosis.

PRESENTACIÓN

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad miocárdica infiltrativa cuyos dos mecanismos más frecuentes son el depósito de cadenas ligeras en el contexto de una discrasia de células plasmáticas (AC-AL) y el depósito de transtirretina (AC-ATTR) (1), bien como consecuencia de una alteración estructural de esta proteína secundaria a una mutación genética (forma hereditaria, ATTRh) o en su conformación nativa (forma natural o *wild-type*, ATTRwt) debido a un proceso no bien caracterizado asociado al envejecimiento (2).

En los últimos años existe un interés creciente en el estudio de la AC derivado de la aparición de nuevas técnicas que permiten el diagnóstico no invasivo de la ATTR, así como avances terapéuticos que se asocian a una mejoría del pronóstico en ambos tipos. A pesar de ello, la AC sigue siendo una entidad infradetectada y se dispone de poca información actualizada sobre su historia natural (3-6).

El objetivo de esta tesis doctoral es realizar una descripción detallada de la presentación clínica, los hallazgos de las pruebas complementarias, el manejo terapéutico y los determinantes del pronóstico en una cohorte de pacientes con AC-AL o AC-ATTR seguidos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

INTRODUCCIÓN

1.1. AMILOIDOSIS CARDIACA: GENERALIDADES

1.1.1. Definición y tipos de amiloidosis

Amiloidosis es el término genérico utilizado para hacer referencia a un conjunto de enfermedades de diferente etiología, tratamiento y pronóstico, cuya característica común es el depósito en el espacio extracelular de los tejidos del organismo de un material denominado amiloide, lo que provoca una alteración estructural y funcional de los distintos órganos (7). Este material, bautizado en el año 1854 por el patólogo alemán Rudolf Virchow al observar que su afinidad por los colorantes yodados era similar a la del almidón (8), se constituye a partir del acúmulo de fragmentos insolubles de bajo peso molecular – de entre 5-25 kilodaltons – de unos determinados tipos de proteínas, las cuales se vuelven inestables tras sufrir un cambio conformacional de su estructura secundaria plegándose con una morfología de lámina beta antiparalela. La unión de diferentes cofactores, entre los que destaca el componente amiloide sérico P o *serum amyloid P component* (SAP) contribuye a aumentar la estabilidad del amiloide y su resistencia a la proteólisis (9).

Aunque el material amiloide puede teñirse con diversas técnicas como la Tioflavina T o el Azul Alcían, la característica anatomopatológica más distintiva es su tinción con el Rojo Congo, tras lo que adquiere una birrefringencia verde manzana al ser expuesto a luz polarizada. Esta cualidad es debida a las modificaciones de la estructura química que adquieren los precursores proteicos que forman el amiloide, independientemente de su naturaleza, por lo que es compartida por todos ellos. La diferenciación del tipo de proteína responsable en cada caso va a obligar a la realización de técnicas adicionales como las

tinciones inmunohistoquímicas específicas o la microdissección con láser seguida de espectrometría de masas (10, 11) (Figura 1).

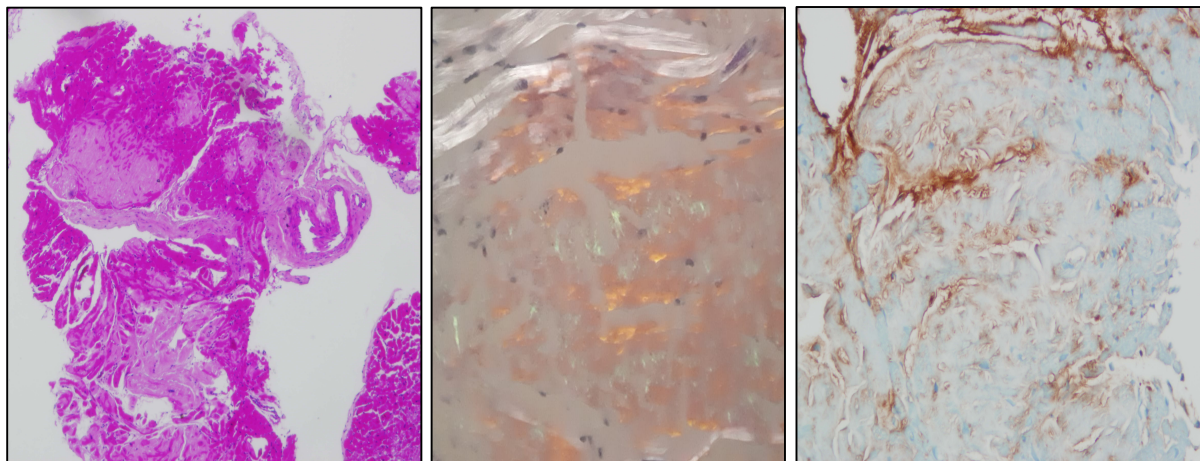


Figura 1. Biopsias de tejido miocárdico que muestran el aspecto del amiloide con diferentes técnicas. **Izquierda:** coloración eosinófila (rosa pálido) con Rojo Congo (aumento 20x). **Centro:** birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada (aumento 40x). **Derecha:** coloración marronácea con tinción inmunohistoquímica para la transtirretina (aumento 20x). *Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Jorge Pombo Otero, Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.*

En la actualidad, se conocen 36 proteínas que en humanos pueden dar lugar a la formación de material amiloide. Su nomenclatura y clasificación fue establecida por primera vez en el año 1998 por el *Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis* (ISA). Desde entonces, cada tipo de amiloidosis se denomina utilizando la letra mayúscula A seguida por una o varias letras que suponen una forma abreviada del nombre en inglés de la proteína responsable (p.ej. la amiloidosis por cadenas ligeras o *light chain* debe nombrarse como AL y la amiloidosis por transtirretina como ATTR). La actualización más reciente de esta clasificación fue realizada en el año 2018 (12) (Tabla 1).

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Lung, Ligaments, Tenosynovium
Aβ2M	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal System
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
Agel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Comified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic
ACatK****	Cathepsin K	L	A	Tumor associated

Tabla 1. Clasificación de los 36 tipos de amiloidosis descritos en humanos según la proteína precursora. Tomado de Benson MD, et al. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219.

Se conoce como amiloidosis cardiaca (AC) a la afectación que provoca el acúmulo de amiloide en la matriz extracelular del corazón. De todas las proteínas precursoras descritas, sólo 5 suelen depositarse de forma significativa a nivel cardiaco: apolipoproteína AI, fibrinógeno, amiloide sérico A, cadenas ligeras y transtirretina (TTR) (13). Las dos últimas son las responsables de la aparición de amiloidosis por cadenas ligeras (AL) y por TTR (ATTR), los dos tipos que se encuentran en más del 95% de los pacientes con AC (14).

1.1.2. Amiloidosis por cadenas ligeras

La AL forma parte de un conjunto de enfermedades conocido como discrasias de células plasmáticas o gammapatías monoclonales, caracterizadas por la proliferación inapropiada de un único clon de células plasmáticas que produce grandes cantidades de una sola clase de inmunoglobulina, lo que recibe el nombre de componente monoclonal (CM). En este caso, las células tumorales elaboran exclusivamente el dominio variable de un tipo de cadena ligera [lambda (λ) en el 75% de los casos].

Historicamente se ha considerado la AL como la forma más frecuente de amiloidosis en los países desarrollados, pero es probable que esto se haya debido a una marcada tendencia al infradiagnóstico de la ATTR (15). De todos modos, por la escasa información epidemiológica publicada se considera una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 3-14 casos/1.000.000 personas-año (3, 16, 17)

Al igual que otras gammapatías monoclonales, la incidencia de la AL aumenta a partir de la cuarta década de la vida, con una edad media de presentación de 63 años, y es más frecuente en varones (16). Se trata de una enfermedad con una característica afectación sistémica, siendo el riñón el órgano más frecuentemente comprometido (18). Se ha descrito que alrededor de un 70% de los pacientes con AL presentan afectación cardiaca, un 17% de tejidos blandos, un 15% del sistema nervioso autónomo y/o periférico y un 10% del tracto gastrointestinal (19).

1.1.3. Amiloidosis por transtirretina

La proteína precursora en la ATTR es la TTR, también denominada prealbúmina por su característico mayor recorrido que la albúmina cuando son sometidas a electroforesis en un

gel de agarosa. Se trata de una molécula con morfología tetramérica compuesta por 127 aminoácidos y de síntesis principalmente hepática (una pequeña proporción se sintetiza en los plexos coroideos y en la retina). Su función fisiológica es la de transportar la hormona tiroxina (T4) y la proteína de unión al retinol, siendo ésta la que le otorga su nombre: **transporta tiroxina y retinol**) (20).

En condiciones normales, esta proteína presenta una tendencia natural a la fragmentación en unidades de menor tamaño y peso molecular que pueden acumularse en los tejidos y dar lugar a la formación de depósitos amiloides sin repercusión clínica, como demuestra su hallazgo a nivel cardiaco en un 25% de autopsias realizadas a individuos >80 años de la población general (21). Sin embargo, la presencia de determinadas mutaciones puntuales en el gen que codifica la proteína o una predisposición individual sumada al proceso de envejecimiento pueden favorecer que estos depósitos provoquen una disfunción de los órganos afectados y causar las dos variantes clínicas de la ATTR: la hereditaria (ATTRh) y la natural o *wild type* (ATTRwt) (22).

1.1.3.1. Amiloidosis por transtirretina hereditaria

Anteriormente denominada ATTR familiar o mutada, en la actualidad se recomienda la utilización de los términos variante (ATTRv) o hereditaria (ATTRh) (12); dado que muchas de las publicaciones referenciadas en esta tesis doctoral se inclinan por este último, será el que se utilice en el texto a partir de ahora.

Esta enfermedad se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia variable y su prevalencia global en Europa es inferior a 10 casos/1.000.000 personas (23). El gen que codifica la TTR se encuentra en el cromosoma 18, habiéndose descrito más de 100 mutaciones puntuales relacionadas con la enfermedad.

Esta entidad se caracteriza por la afectación neurológica a nivel del sistema nervioso periférico – conocida como polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) – y cardiaca, predominando una u otra en función de cuál sea la mutación causal, aunque también puede presentar compromiso del sistema nervioso autónomo, del tejido conectivo u ocular (24).

La variante en el gen de la TTR más frecuente a nivel mundial asociada con el desarrollo de ATTRh es la Val30Met [p.Val50Met según la nomenclatura actualizada por la *Human Genome Variation Society* en la que añadieron 20 posiciones a la designación tradicional (25)], la cual se distingue por una afectación predominante del sistema nervioso periférico clásicamente denominada PAF tipo I (26). Su distribución geográfica se centra en Suecia, Japón y en la región norte de Portugal (27, 28), algo que parece estar relacionado con los viajes realizados por los navegantes y exploradores portugueses del siglo XV (29); los dos focos principales de la enfermedad en España se encuentran ubicados en Palma de Mallorca y en la localidad onubense de Valverde del Camino. En los Estados Unidos de América la Val122Ile (p.Val142Ile) es la variante más observada (30), afecta característicamente a la raza afroamericana y se relaciona con la aparición de cardiopatía prácticamente aislada en individuos de edad avanzada (31) (Figura 2).

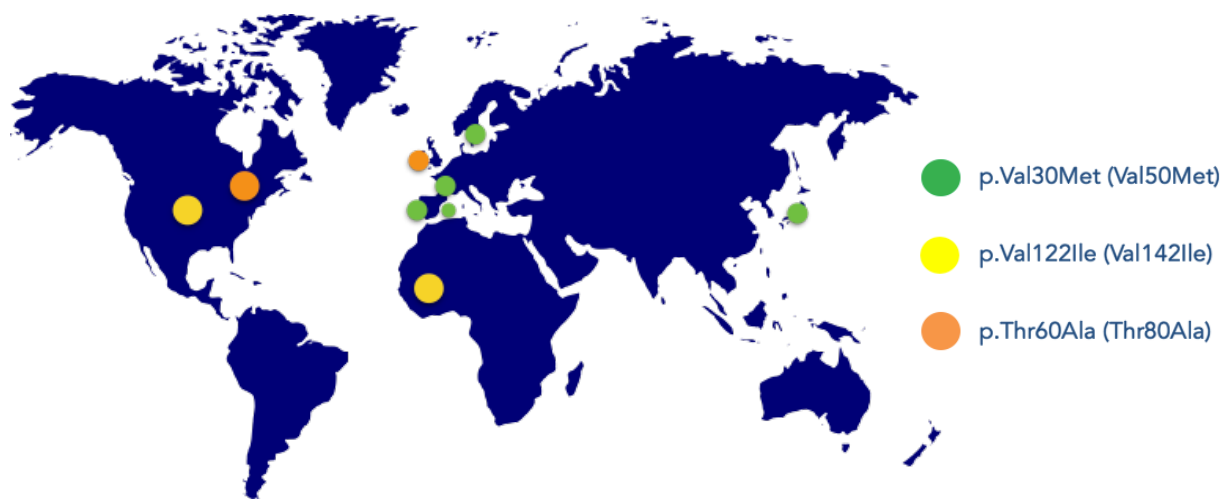


Figura 2. Distribución geográfica de las principales variantes del gen de la transtirretina relacionadas con el desarrollo de amiloidosis por transtirretina hereditaria. *Elaboración propia a partir de la información obtenida de Connors LH, et al. Amyloid. 2003;10(3):160-184.*

1.1.3.2. Amiloidosis por transtirretina natural o wild-type

La ATTRwt es una enfermedad claramente relacionada con la edad, razón por la que anteriormente se denominaba amiloidosis senil. Sin embargo, dado que cada vez son más los casos diagnosticados en la quinta y sexta décadas de la vida (32), este término ha caído en desuso. De igual modo, era considerada una patología prácticamente exclusiva de varones, pero estudios recientes han demostrado que cerca del 20% de los individuos que la padecen son mujeres (4).

No existen datos sólidos sobre la prevalencia de la ATTRwt, pero en líneas generales siempre ha sido considerada una enfermedad rara. No obstante, evidencia actual lleva a pensar que es mucho más común de lo que se creía y que probablemente se trate de la forma de AC más frecuente. González-López et al. (33) demostraron que el 13,3% de los pacientes ingresados en un hospital español de tercer nivel por insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección preservada padecían AC-ATTRwt, y en otro trabajo reciente se observó que en el

16% de aquellos con estenosis aórtica severa calcificada sometidos al implante percutáneo de una prótesis biológica subyacía esta patología (34).

La ATTRwt afecta de manera constante al corazón y, en menor medida, a diferentes tejidos conectivos, soliendo preceder estas manifestaciones extracardíacas al diagnóstico de la cardiopatía en varios años (35).

RESUMEN - Generalidades de la amiloidosis cardíaca

- ❖ **Amiloidosis** es un término genérico que hace referencia al depósito en el espacio extracelular de los tejidos de un material denominado amiloide, lo que provoca una alteración estructural y funcional de los distintos órganos.
- ❖ Este material amiloide se forma a partir del acúmulo de fragmentos insolubles de bajo peso molecular de unos determinados tipos de proteínas.
- ❖ La característica histológica más distintiva y común a todos los tipos de amiloide es su tinción con el **Rojo Congo** y la adquisición posterior de una **birrefringencia verde manzana** bajo el microscopio de luz polarizada.
- ❖ Hasta el momento se han descrito **36 proteínas** que en humanos pueden causar amiloidosis.
- ❖ La **AC**, definida por la presencia de depósitos de amiloide en el espacio extracelular del corazón, puede ser debida fundamentalmente a 5 proteínas precursoras: apolipoproteína AI, fibrinógeno, amiloide sérico A, cadenas ligeras y transtirretina.
- ❖ Más del **95% de los casos** de AC son debidos a la **AC-AL** y la **AC-ATTR**.
- ❖ La AC-AL es una gammapatía monoclonal caracterizada por la proliferación de un único clon de células plasmáticas que producen cantidades elevadas de una sola clase de cadena ligera (lambda en el 75% de los casos).
- ❖ La proteína precursora en la AC-ATTR es la transtirretina o prealbúmina, molécula de morfología tetramérica y síntesis principalmente hepática. Su depósito patológico puede ser debido a una mutación genética (forma hereditaria, **AC-ATTRh**) o a un proceso no bien caracterizado asociado al envejecimiento (forma wild-type, **AC-ATTRwt**).

1.2. AMILOIDOSIS CARDIACA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.2.1. Manifestaciones clínicas derivadas de la afectación cardíaca

La infiltración del tejido extracelular cardíaco por el material amiloide provoca un incremento del grosor del órgano que lleva a un aumento de su rigidez y a una alteración progresiva de la función diastólica (36) (Figura 3). Esto implica la aparición de síntomas y signos de IC izquierda y derecha, dado el habitual compromiso biventricular (37). En fases más avanzadas, estos depósitos facilitan la necrosis miocitaria y su sustitución por tejido fibrótico, desembocando en un proceso de remodelado cardíaco con dilatación de cavidades y disfunción sistólica.



Figura 3. Corazón de un paciente con amiloidosis cardíaca en el que puede observarse un llamativo engrosamiento biventricular. Tomado de Donnelly JP, et al. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:12-26.

Los pacientes con AC tienen alto riesgo de fenómenos tromboembólicos. Al igual que a los ventrículos, el material amiloide afecta de manera prácticamente constante a las aurículas, aumentando la probabilidad de aparición de fibrilación auricular (FA) – especialmente en la AC-ATTRwt (38) – por encima de la observada en otras cardiopatías (39). Además, la trombogenicidad de esta taquiarritmia en el contexto de AC es mayor que en otras situaciones, como demuestra el estudio de

El-Am et al. (40) en el que en un 28% de pacientes con FA y AC se identificaba un trombo

intracardiaco durante la realización de una ecografía transesofágica frente al 2,5% observado en el grupo control. Finalmente, decir que los acúmulos de amiloide en las paredes auriculares pueden generar una disfunción electromecánica de éstas, favoreciendo el estasis sanguíneo e incrementando el riesgo de formación de trombos incluso en ritmo sinusal (41), hallazgo observado principalmente en la AC-AL (42).

Las válvulas cardíacas suelen encontrarse engrosadas, lo que se asocia con la presencia de regurgitaciones valvulares que habitualmente no superan el grado moderado y cursan de manera asintomática (43). En el contexto de la AC-ATTR es frecuente que la afectación de la válvula aórtica se manifieste como una estenosis significativa con un perfil hemodinámico de bajo flujo-bajo gradiente, contribuyendo a la aparición de síntomas de IC (44).

Los depósitos amiloides también infiltran las arterias coronarias, particularmente en la AC-AL, comprometiendo sobre todo la microvasculatura y respetando los vasos epicárdicos. Esto ocasiona isquemia y necrosis miocitaria que pueden expresarse en forma de angina y contribuyen al proceso de remodelado cardíaco (45, 46).

Los episodios presíncopales y sincopales son frecuentes en la AC. Varios mecanismos pueden estar implicados, como la neuropatía autonómica o la incapacidad del corazón infiltrado de mantener un gasto cardíaco adecuado. Éste último es el responsable de la mayoría de los síncope de esfuerzo, marcador de mal pronóstico y elevada mortalidad a corto plazo (47). En otras ocasiones, las arritmias subyacen como responsables de estos eventos; mayoritariamente son bradiarritmias por trastornos avanzados de la conducción aurículoventricular – más prevalentes en la AC-ATTR (48) –, siendo las arritmias ventriculares mucho menos habituales (49).

1.2.2. Manifestaciones clínicas derivadas de la afectación sistémica

La amiloidosis es una patología caracterizada por el compromiso multiorgánico, si bien el número de órganos que pueden verse involucrados va a depender del subtipo. Las manifestaciones clínicas derivadas de esta afectación sistémica son un pilar fundamental para orientar el diagnóstico en un paciente con sospecha de AC y muchas de ellas se consideran auténticas señales de alerta o *red flags* de la enfermedad.

El riñón es el órgano más frecuentemente afectado en la AL, no soliendo tener un protagonismo relevante en las dos formas de ATTR. Su daño puede expresarse con diferentes grados de insuficiencia renal y proteinuria e incluso con la presencia de un síndrome nefrótico florido (50).

La neuropatía periférica en la amiloidosis se presenta habitualmente como una polineuropatía sensitivo-motora axonal simétrica de progresión ascendente que suele acompañarse de un compromiso del sistema nervioso autónomo. Los síntomas que en conjunto pueden ocasionar – observables en la AL y ATTRh mientras que son infrecuentes en la ATTRwt – son muy heterogéneos e incluyen dolor quemante y entumecimiento de las extremidades, debilidad muscular, hipotensión ortostática, alteraciones del hábito intestinal o disfunción eréctil (51).

Una característica peculiar que comparten estos tres tipos de amiloidosis es la capacidad de infiltrar diversos tejidos conectivos, principalmente el ligamento transversal del carpo y las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos causando la aparición de síndrome del túnel carpiano por atrapamiento del nervio mediano (52). Esta alteración es frecuentemente bilateral y suele preceder en varios años al diagnóstico de AC (35, 53, 54). Sin duda, la ATTRwt es el tipo de amiloidosis más ligado a estas manifestaciones. El 33,3% de estos

pacientes presentan en el momento del diagnóstico de la cardiopatía el denominado signo de Popeye (55), expresión clínica de la rotura del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial (56). Además, se han descrito depósitos de este tipo de amiloide a nivel del manguito rotador del hombro (57), el ligamento amarillo – responsable de la aparición de estenosis de canal lumbar (58) – y el tendón cuadricipital (59).



Figura 4. Manifestaciones sistémicas en la amiloidosis cardiaca. **A-C:** pacientes con amiloidosis por cadenas ligeras en los que se observa macroglosia con las habituales muescas provocadas por la arcada dentaria (**A**, imagen de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña), púrpura periorbitaria (**B**, imagen cedida por cortesía de la Dra. Guisela Flores Vergara, Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León) y el signo del shoulder pad (**C**, tomado de Guerreiro de Moura CG, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:e23). **D:** signo de Popeye en un paciente con amiloidosis cardíaca por transtirretina wild-type; tomado de Barge-Caballero G, et al. *Lancet.* 2019;393:e32. **E:** pupila festoneada en la amiloidosis por transtirretina hereditaria; tomado de Lessell S, et al. *N Engl J Med.* 1975;293:914-15.

La AL se asocia con una serie de rasgos clínicos que, aunque son poco frecuentes, resultan patognomónicos de la enfermedad, como la presencia de macroglosia, púrpura periorbitaria y – en fases muy avanzadas de la enfermedad – el signo del *shoulder pad* (el depósito del amiloide en ambos hombros ofrece una imagen que recuerda a las protecciones utilizadas por los jugadores de fútbol americano) (60). Por su parte, en la ATTRh pueden observarse de manera distintiva ciertos trastornos oculares como el glaucoma, las opacidades vítreas o la pupila festoneada, reseñada ya esta última en la primera descripción de la enfermedad realizada en el año 1952 por el médico portugués Mário Corino da Costa de Andrade (61).

En la figura 4 se recogen algunas de las manifestaciones sistémicas de los distintos tipos de amiloidosis examinables a la exploración física.

RESUMEN - Manifestaciones clínicas de la amiloidosis cardiaca

- ❖ Las manifestaciones clínicas de la AC pueden dividirse en las **derivadas de la afectación cardiaca** y la **afectación sistémica**.
- ❖ El engrosamiento del órgano que provoca la infiltración por el amiloide lleva a la frecuente aparición de **IC**. Aunque en las fases iniciales la FEVI suele estar preservada, la toxicidad del amiloide facilita un proceso de remodelado cardiaco patológico con dilatación de las cavidades y alteración de la función sistólica en estadios más avanzados.
- ❖ El riesgo de **eventos tromboembólicos** es muy alto en la AC. La infiltración amiloidea de las paredes auriculares, la presencia de un fenómeno de disociación electromecánica de las aurículas y la mayor prevalencia de FA en esta entidad son los principales factores responsables.
- ❖ En los pacientes con AC las **válvulas cardiacas** suelen encontrarse engrosadas, destacando en importancia la afectación de la **válvula aórtica** con el desarrollo característico de una **estenosis de bajo flujo-bajo gradiente**.
- ❖ En la AC son frecuentes los **episodios sincopales**, debidos habitualmente a la existencia de una **neuropatía autonómica** o a **bradiarritmias**.
- ❖ Las **manifestaciones sistémicas** son fundamentales para establecer la sospecha diagnóstica de AC y muchas de ellas van a ser consideradas **red flags** de la enfermedad.
- ❖ La **AC-AL** es la forma con un mayor compromiso sistémico. El daño renal con **proteinuria**, la **macroglosia** o la **púrpura periorbitaria** son altamente sugestivas de este subtipo de AC.
- ❖ La **AC-ATTRh** se caracteriza por la afectación del sistema nervioso periférico, mientras que la **AC-ATTRwt** lo hace por la infiltración de diversos tejidos conectivos.

1.3. AMILOIDOSIS CARDIACA: DIAGNÓSTICO

Tras establecer la sospecha clínica de AC fundamentada en la anamnesis y los datos semiológicos aportados por la exploración física, es el momento de llevar a cabo una serie de pruebas complementarias que proporcionen información adicional que refuerce dicha sospecha y finalmente permita establecer de forma certera el diagnóstico.

1.3.1. Pruebas de laboratorio

En la actualidad no hay disponible ninguna prueba de laboratorio que permita el diagnóstico de AC-ATTR. Por el contrario, la combinación de un test de inmunofijación en sangre y en orina junto con la cuantificación de las cadenas ligeras libres en sangre alcanza una sensibilidad del 99% para la detección de un CM (62), hallazgo necesario a la hora de sugerir el diagnóstico de AC-AL. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una alteración de estas pruebas no es sinónimo de AC-AL, dado que hasta en el 3% de la población >50 años (el 5% si consideramos la >65 años) puede observarse la presencia de un CM en el contexto de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), la más frecuente de las discrasias de células plasmáticas (63, 64). Esta consideración resulta de vital importancia, dado que de lo contrario puede establecerse el diagnóstico de AC-AL en un paciente que realmente tiene una GMSI y una AC-ATTR (65, 66).

Los valores del propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) suelen estar elevados en la AC, habitualmente de manera desproporcionada al grado de IC. Se ha descrito que las cadenas ligeras libres circulantes ejercen un efecto directo sobre los miocitos a través de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos p38, promoviendo la expresión este biomarcador (67), razón por la que sus niveles plasmáticos se encuentran más altos en la AC-

AL que en otros tipos de AC (68). De igual modo, es habitual detectar elevaciones de los valores plasmáticos de las troponinas en esta enfermedad. Uno de los motivos parece ser la presencia de cierto grado de isquemia provocado por la afectación de la microvasculatura coronaria que lleva a la apoptosis miocitaria; por otro lado, el efecto tóxico que el material amiloide ejerce sobre los miocitos – más marcado también en el contexto de la AC-AL – es sugerido como otro de los mecanismos responsables (69).

1.3.2. Electrocardiograma de 12 derivaciones

El hallazgo en el electrocardiograma (ECG) que puede suponer la pista fundamental para sospechar el diagnóstico de AC, es la presencia de unos voltajes del complejo QRS inapropiadamente bajos para el grado de engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI) observado en las pruebas de imagen. Los clásicos criterios de bajos voltajes (70) asociados de forma inherente a esta patología por parte de la mayoría de profesionales, se observan en un reducido porcentaje de casos que varía entre el 50-60% en la AC-AL y el 20-30% en la AC-ATTR (48, 71, 72). La ausencia de estos criterios, por tanto, no excluye el diagnóstico de AC, más aun si tenemos en cuenta que entre un 10-25% de los pacientes cumplen criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (70, 73). Así, más que en la búsqueda de una reducción de los valores absolutos de los voltajes del complejo QRS, la clave diagnóstica va a encontrarse en la discrepancia entre la presencia de un incremento del grosor ventricular y unos voltajes normales – o en el límite bajo de la normalidad – en el ECG (74). Si bien esta relación puede evaluarse de forma aproximada, se ha descrito su análisis de una manera más objetiva utilizando la relación grosor de la pared ventricular izquierda / voltaje total del complejo QRS (75).

El patrón de pseudoinfarto – definido por la existencia de ondas Q patológicas en al menos 2 derivaciones consecutivas en ausencia de historia previa de infarto de miocardio (70) – es el hallazgo electrocardiográfico más frecuente (figura 5). Su presencia, más habitual a nivel anteroseptal, ha sido descrita en un 40-80% de los pacientes con AC sin encontrarse diferencias entre los distintos tipos de la enfermedad (72, 76-78).

Por último, los trastornos de la conducción son comunes en esta entidad, especialmente en la AC-ATTR. El espectro de afectación abarca desde distintos tipos de bloqueos de rama hasta alteraciones más avanzadas que pueden llevar al implante de dispositivos de estimulación ventricular permanente (78). Este último escenario, asociado a la presencia de HVI, ha de levantar la sospecha clínica de la enfermedad (74).

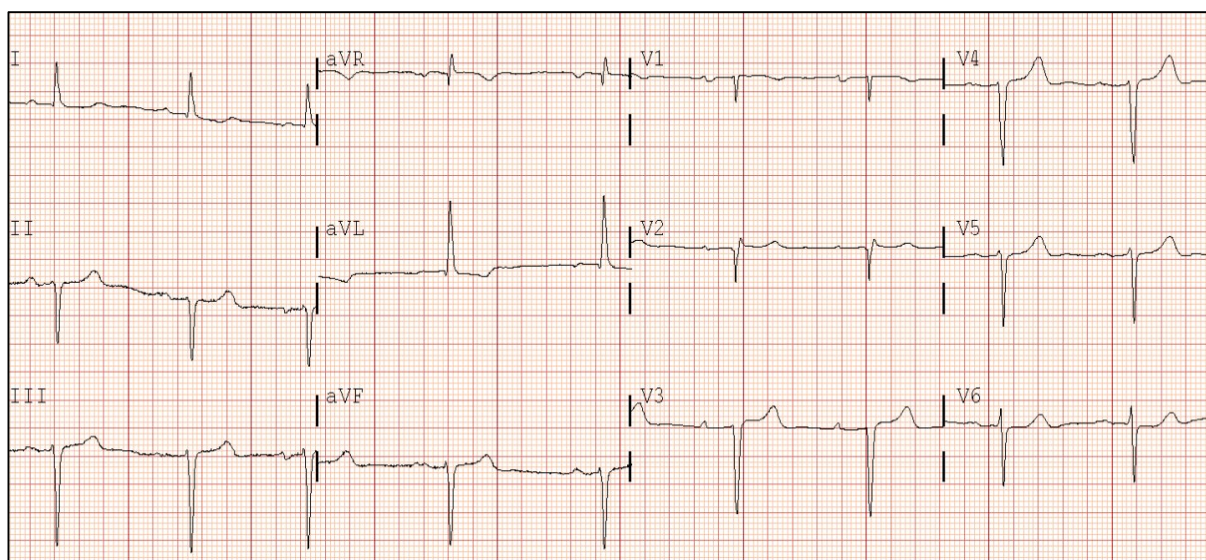


Figura 5. Electrocardiograma de 12 derivaciones de un paciente con amiloidosis cardiaca por transtirretina *wild-type* en el que pueden observarse un patrón de pseudoinfarto anteroseptal (V1-V4) y un bloqueo aurículoventricular de 1^{er} grado. Imagen de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

1.3.3. Ecocardiograma transtorácico

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es, sin lugar a dudas, la prueba fundamental en el proceso diagnóstico de la AC. Aunque ninguno de los hallazgos que pueden observarse es específico de la enfermedad, en conjunto y en el contexto clínico adecuado pueden resultar altamente sugestivos.

La alteración estructural más característica es el engrosamiento concéntrico de la pared del VI >12 mm (79, 80). El incremento de la masa y el grosor ventricular suele ser más llamativo en la AC-ATTR que en la AC-AL, alcanzando una media de 18 mm en la primera y de 15 mm en la segunda (81), algo que probablemente refleje un tiempo de evolución de la enfermedad generalmente más prolongado. A pesar de ello, el grado de alteración de la función diastólica suele ser similar en ambas entidades (75). Evidencia reciente ha demostrado que otros patrones de afectación como el septal asimétrico no son infrecuentes – principalmente en la AC-ATTRwt – donde alcanzan el 23% de los casos (4). Este hecho, sumado a la posibilidad de evidenciar obstrucción dinámica del tracto de salida del VI en el contexto de AC, hace que el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía hipertrófica se antoje complicado en ciertas ocasiones (82-84).

En las fases más iniciales de la enfermedad pueden detectarse datos sugestivos de alteración de la relajación ventricular izquierda, la cual puede progresar en estadios más avanzados a una fisiopatología restrictiva – caracterizada por una relación E/A aumentada, un acortamiento del tiempo de desaceleración del llenado diastólico valvular mitral, una reducción de la onda S en el flujo de las venas pulmonares y, por técnicas de imagen Doppler tisular, una reducción de la velocidad e' del anillo mitral que conlleva un incremento de la relación E/ e' (85, 86) – indicativa de un aumento marcado de las presiones de llenado.

Cambios análogos suelen ocurrir en la función diastólica del ventrículo derecho, provocando alteraciones valorables en su flujo de llenado y en las velocidades de las venas suprahepáticas (87).

El tamaño del VI suele ser normal o menor de lo normal. Este hecho, sumado al incremento del grosor de sus paredes, hace que el volumen ventricular se encuentre reducido, lo que conlleva un volumen latido bajo a pesar de que la fracción de eyección del VI (FEVI) está habitualmente preservada (44, 75).

Aunque la FEVI acostumbra a ser normal hasta las fases avanzadas de la enfermedad, en que puede verse disminuida (51), es posible observar reducciones en los valores de los parámetros de deformación miocárdica evaluados por técnicas de *strain* – especialmente en el eje longitudinal – en estadios más tempranos (88). Ante un mismo grado de engrosamiento miocárdico, en la AC-AL suelen cuantificarse cifras más bajas de *strain* longitudinal global (SLG) que en la AC-ATTR, algo que sostiene la teoría de la toxicidad directa que las cadenas ligeras parecen ejercen sobre los miocitos (89). La AC se caracteriza por la presencia de diferencias regionales respecto a los valores de SLG, encontrándose marcadamente reducidos en los segmentos basales y medios, y relativamente conservados en los apicales. Este patrón –

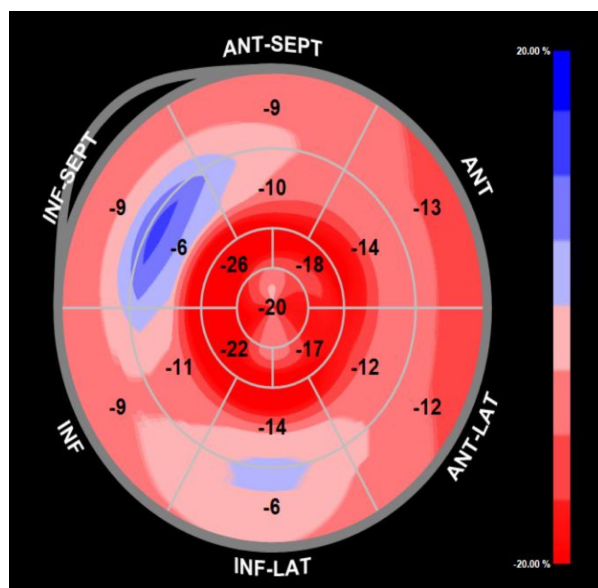


Figura 6. Mapa polar en ojo de buey que muestra un strain longitudinal global con patrón de preservación apical relativa o de *cherry on top* en un paciente con amiloidosis cardiaca por transtirretina *wild-type*. Adaptado de Barge-Caballero G, et al. *Eur Heart J.* 2019;40(16):1307.

denominado de preservación apical relativa (*relative apical sparing* en inglés) o de *cherry on top* (por recordar el gráfico que se obtiene en el mapa polar en ojo de buey a una guinda que corona un pastel) (figura 6) – supone una importante clave diagnóstica para diferenciar esta entidad de otras cardiopatías que cursan con hipertrofia ventricular (90, 91). Hasta el momento, no se conocen con certeza las razones que puedan explicar este fenómeno, habiéndose propuesto como hipótesis la posibilidad de que exista una variabilidad regional en las cantidades de material amiloide depositadas (92, 93).

Otros hallazgos ecocardiográficos que pueden encontrarse en la AC son un incremento del grosor de las paredes del ventrículo derecho, la presencia de derrame pericárdico de grado ligero, un engrosamiento de las válvulas aurículoventriculares o del septo interauricular y un aspecto granulado del miocardio debido a un aumento parcheado de su ecogenicidad; este último – conocido por el nombre de *sparkling* y considerado clásicamente como muy sugestivo de esta enfermedad (94) – tiene una baja sensibilidad y especificidad (95), y su interpretación resulta poco fiable con la habitual utilización en la actualidad de las técnicas de imagen con segundo armónico (96).

1.3.4. Resonancia magnética cardiaca

La resonancia magnética cardiaca (RMC) proporciona imágenes estructurales y funcionales de alta definición, siendo especialmente útil en aquellos pacientes que presentan una pobre calidad de imagen ecográfica. Además, permite realizar una detallada caracterización tisular con la utilización de distintas técnicas como el realce tardío con gadolinio (RTG) y el mapeo de T1.

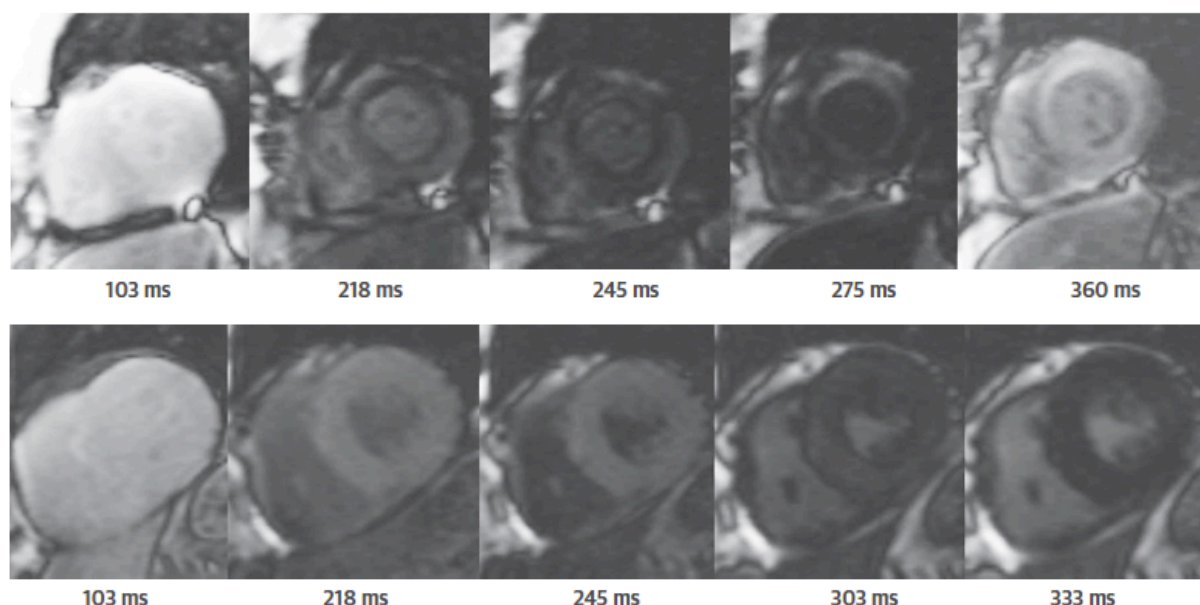


Figura 7. Anulación del miocardio en el paso previo al pool sanguíneo con la secuencia *TI-scout* en la amiloidosis cardiaca (arriba) y la respuesta inversa en un corazón sin amiloidosis (abajo). Tomado de Dorbala S, et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.

El gadolinio es un agente extracelular que no penetra en el interior de los cardiomiocitos que mantienen íntegra su membrana (97). En algunas enfermedades del miocardio en las que se produce una expansión del espacio intersticial, éste puede depositarse provocando un acortamiento global del tiempo T1. Es en esto en lo que se fundamenta la adquisición de las secuencias de RTG, en las que el objetivo es anular la señal del tejido cardíaco sano mediante un pulso de inversión, mostrándose entonces hiperintensa la región enferma donde el contraste ha quedado retenido. En el caso concreto de la AC – donde la infiltración amiloidea es tremendamente difusa – todo el miocardio presenta cierto acortamiento del tiempo T1; este hecho, sumado a la existencia de una cinética anormal de gadolinio entre el miocardio y la sangre motivada principalmente por una gran avidéz del primero por el contraste, hace que la determinación de un valor de tiempo de inversión que consiga una adecuada anulación del tejido cardíaco sano y permita la obtención de unas

imágenes de RTG óptimas se convierta en todo un reto técnico en esta entidad. El hecho de no lograrlo, o hacerlo en el paso previo al pool sanguíneo en la secuencia *T1-scout*, se considera altamente sugestivo de AC (98) (figura 7). La utilización de las secuencias de inversión-recuperación *phase-sensitive* reduce la necesidad de establecer un punto óptimo de anulación miocárdica y hace que la técnica sea menos dependiente del operador (99). Aunque el patrón de RTG más característico y virtualmente patognomónico de AC es el subendocárdico difuso (figura 8), pueden observarse otros como el transmural o el focal-parcheado (100, 101). La presencia de RTG es más frecuente en la AC-ATTR que en la AC-AL, pero no puede considerarse una técnica válida para la diferenciación entre ambas formas (102).

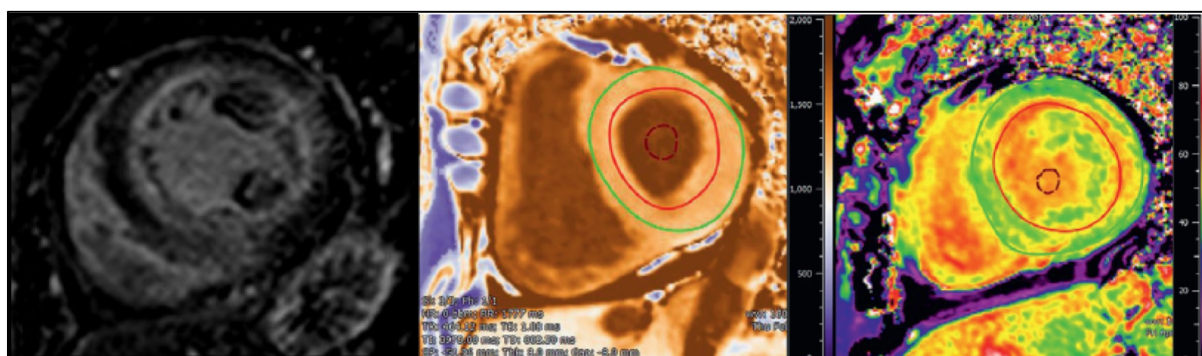


Figura 8. Caracterización tisular en la amiloidosis cardiaca con técnicas de resonancia magnética. **Izquierda:** patrón de realce tardío con gadolinio subendocárdico difuso; *imagen cedida por cortesía del Dr. Pablo Pazos López, Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.* **Centro:** ejemplo de mapa de T1 nativo. **Derecha:** ejemplo de mapa de volumen extracelular; *tomado de Dorbala S, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2019. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.*

Una importante limitación del RTG es la dificultad para su cuantificación, lo que impide monitorizarlo a lo largo del seguimiento de la enfermedad. La más reciente técnica de mapeo de T1 pretende solventar esto a la vez que permite la detección más precoz de los depósitos de amiloide. Ésta se basa en la cuantificación del tiempo de relajación T1 en cada vóxel de la imagen, antes (T1 nativo) y después [T1 post-contraste, que además permite el cálculo del

volumen extracelular (VEC)] de la administración de gadolinio (103, 104) (figura 8). Esta señal se encuentra incrementada en la AC, observándose valores más elevados de T1 nativo en la AC-AL y de VEC en la AC-ATTR (105). Dado que la evaluación del T1 nativo no requiere la administración de contraste, puede ser utilizada con seguridad en los pacientes con insuficiencia renal.

1.3.5. Imagen nuclear

Los bifosfonatos marcados con ^{99m}Tc son una serie de radiotrazadores con afección por el hueso que fueron inicialmente desarrollados para el estudio con imagen nuclear de la patología ósea y, en el ámbito de la cardiología, para cuantificar el tamaño del infarto dada su capacidad para fijarse al calcio (106). En la década de los 80 se describió su potencial utilidad para el diagnóstico de la AC, al observarse un incremento de su captación a nivel cardíaco en pacientes con esta enfermedad (107-109). Tras el entusiasmo inicial que suscitaron, fueron abandonados para este uso dada la publicación de datos muy dispares respecto a su precisión diagnóstica. Con una visión retrospectiva, esta variabilidad pudo ser debida a la inclusión en los estudios tanto de casos de AC-AL como de AC-ATTR. Tras la publicación más reciente de varios artículos en los que se demostraba la especificidad de estos radiotrazadores para el diagnóstico de la AC-ATTR (110-112), su utilidad clínica en este contexto fue ampliamente reconocida. Las bases moleculares que explican su predilección por los depósitos amiloides derivados de la TTR son desconocidas en la actualidad, si bien se ha postulado como hipótesis la presencia de una mayor densidad de microcalcificaciones en comparación con otros tipos de amiloide (113).

En Europa, la gammagrafía dirigida al estudio de la AC suele utilizar como trazadores el hidroximetilen-difosfonato (HMDP) (114) y el 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD)

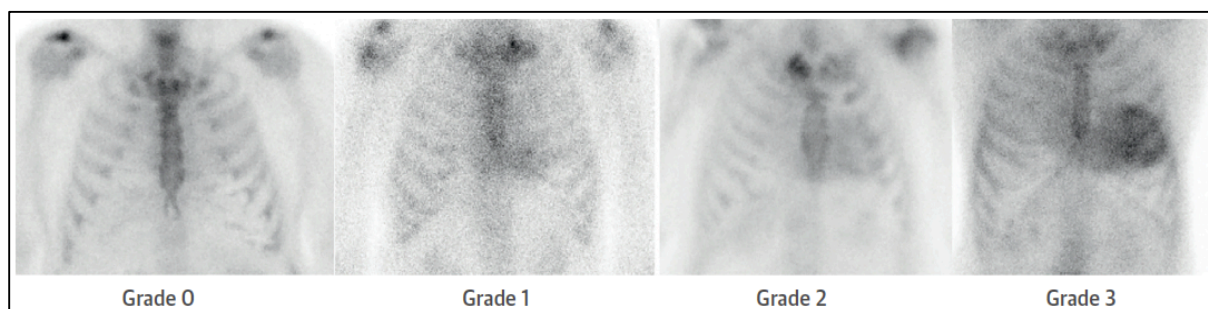


Figura 9. Se presentan los 4 grados del score de Perugini, utilizado para interpretar una gammagrafía realizada con un derivado fosfato marcado (en este caso ^{99m}TC -Pirofosfato). Ausencia de captación miocárdica (grado 0) y captación miocárdica menor (grado 1), igual (grado 2) o mayor (grado 3) que la observada en la costilla adyacente. Tomado de Dorbala S, et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.

(115), mientras que en EEUU el más empleado es el pirofosfato (PYP) (116). La evaluación de la captación cardiaca se realiza habitualmente de manera visual y se clasifica según el score de Perugini en cuatro grados que van del 0 al 3, indicando que no existe captación a nivel del miocardio o que ésta es menor, igual o mayor que la observada en la costilla adyacente, respectivamente (110) (figura 9). Aunque los primeros trabajos otorgaban a esta prueba una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de la AC-ATTR del 100% (117), un estudio publicado en el año 2016 por Gillmore et al. (118) que incluyó a 1.217 pacientes con sospecha de AC, demostró que la positividad de la prueba – es decir, la presencia de un grado ≥ 1 – solamente alcanzaba una sensibilidad del 99% y una especificidad del 86% para la detección del tipo AC-ATTR, correspondiendo la mayoría de los falsos positivos con casos de AC-AL. Únicamente la combinación de una gammagrafía con captación cardiaca ≥ 2 y la ausencia demostrada de un CM tras la realización de técnicas de inmunofijación en sangre y orina junto con la determinación de cadenas ligeras libres en sangre, lograba una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de AC-ATTR.

1.3.6. Estudios histológicos

La demostración de la presencia de material amiloide en alguna muestra de tejido continúa considerándose el *gold standard* para el diagnóstico de amiloidosis. En general, se considera válida la asunción de la existencia de afectación del corazón cuando una biopsia de otra localización se acompaña de una prueba de imagen cardíaca sugestiva. Sin embargo, es importante conocer que la precisión diagnóstica de los estudios histológicos extracardíacos (p.ej. grasa subcutánea abdominal, tracto gastrointestinal, glándula salival o riñón) va a depender del tipo de amiloidosis, siendo normalmente mayor en la AC-AL y la AC-ATTRh que en la AC-ATTRwt (14). Se ha descrito que la biopsia de grasa subcutánea abdominal tiene una sensibilidad para el diagnóstico de AC-AL, AC-ATTRh y AC-ATTRwt del 60-80%, 65-85% y 14%, respectivamente, siendo dependiente del operador que obtiene la muestra, de la cantidad de tejido que ésta incluye y del patólogo que la interpreta (119-121). Estos datos implican que, a pesar de que esta localización pueda ser preferida por su facilidad de acceso y mejor perfil de seguridad, un resultado negativo no va a ser suficiente para excluir el diagnóstico de la enfermedad y la realización de una biopsia a otro nivel – fundamentalmente endomiocárdica (BEM) – va a ser necesaria en buena parte de las ocasiones. La BEM es la que tiene una mayor rentabilidad para el diagnóstico de AC, alcanzando una sensibilidad del 100% si se lleva a cabo de manera correcta (122). Realizada habitualmente a nivel de la cara septal del ventrículo derecho a través de un acceso venoso, es una técnica invasiva que se acompaña de un riesgo no despreciable de complicaciones graves; sin embargo, su ejecución por profesionales con experiencia se ha relacionado con una probabilidad <1% de perforación de la pared del ventrículo derecho y taponamiento cardíaco (123).

Todos los depósitos de amiloide, independientemente de cuál sea la proteína precursora, van a compartir una misma característica histopatológica: la tinción con el Rojo Congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada. La tipificación del subtipo de amiloidosis, absolutamente fundamental dadas las implicaciones respecto al pronóstico y las opciones de tratamiento, va a requerir de técnicas adicionales. Las tinciones inmunohistoquímicas son el método de elección en la práctica clínica diaria debido a su disponibilidad y relativa sencillez a la hora de interpretar los resultados. Sin embargo, aunque su sensibilidad se ha visto incrementada en los últimos años por la utilización de mejores anticuerpos (124, 125), en aproximadamente el 20-25% de los casos no van a ser suficientes para determinar con seguridad el tipo de amiloide (126). En estas situaciones de diagnóstico equívoco se recomienda el empleo de la microdisección con láser seguida del estudio por espectrometría de masas, dada su mayor precisión diagnóstica (11, 127).

1.3.7. Estudio genético

Dado que no es posible diferenciar la AC-ATTRwt de la AC-ATTRh por la clínica o los resultados de las pruebas complementarias, se recomienda la secuenciación del gen de la TTR para la búsqueda de potenciales variantes genéticas en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de AC-ATTR (74).

1.3.8. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca

El algoritmo utilizado en la actualidad para el diagnóstico de AC se fundamenta, por un lado, en que la inmensa mayoría de los casos son del tipo AC-AL o AC-ATTR y, por el otro, en que esta última puede ser diagnosticada sin la necesidad de llevar a cabo estudios histológicos.

Así, partiendo de la realización de una gammagrafía con ^{99m}TC -DPD, -HMDP o -PYP (prueba A) y estudios de inmunofijación en sangre y orina con determinación de cadenas ligeras libres en sangre (prueba B) ante la sospecha de AC por la presencia de *red flags* de la enfermedad en la historia clínica, exploración física, ECG, ECO o RMC, pueden encontrarse las siguientes situaciones (figura 10):

- i. *Prueba A negativa – Prueba B negativa*: el diagnóstico de AC es muy improbable dado que se han descartado los tipos AC-AL y AC-ATTR. Si la sospecha de AC es muy elevada, habría que continuar el estudio con una biopsia (preferible BEM) para poder sentar el diagnóstico.
- ii. *Prueba A positiva – Prueba B negativa*:
 - Si la gammagrafía es de grado 1, el diagnóstico de AC necesita la realización de una biopsia (preferible BEM).
 - Si la gammagrafía es de grado ≥ 2 , el diagnóstico de AC-ATTR queda establecido.
- iii. *Prueba A negativa – Prueba B positiva*: es probable que se trate de una AC-AL, pero para poder alcanzar el diagnóstico se necesita la realización de una biopsia (preferible BEM).
- iv. *Prueba A positiva – Prueba B positiva*: esta combinación permite el diagnóstico de AC. Sería necesaria la realización de una biopsia (preferible BEM) para diferenciar si se trata de una AC-AL o de una AC-ATTR asociada a una GMSI.

Si se establece el diagnóstico de AC-ATTR, a continuación es necesario un estudio genético para evaluar la presencia de variantes patogénicas en el gen de la TTR y así diferenciar la forma AC-ATTRh de la AC-ATTRwt. En el caso de encontrarnos ante una AC-AL, el siguiente

paso es la biopsia de médula ósea para cuantificar el porcentaje de células plasmáticas patológicas (128-131).

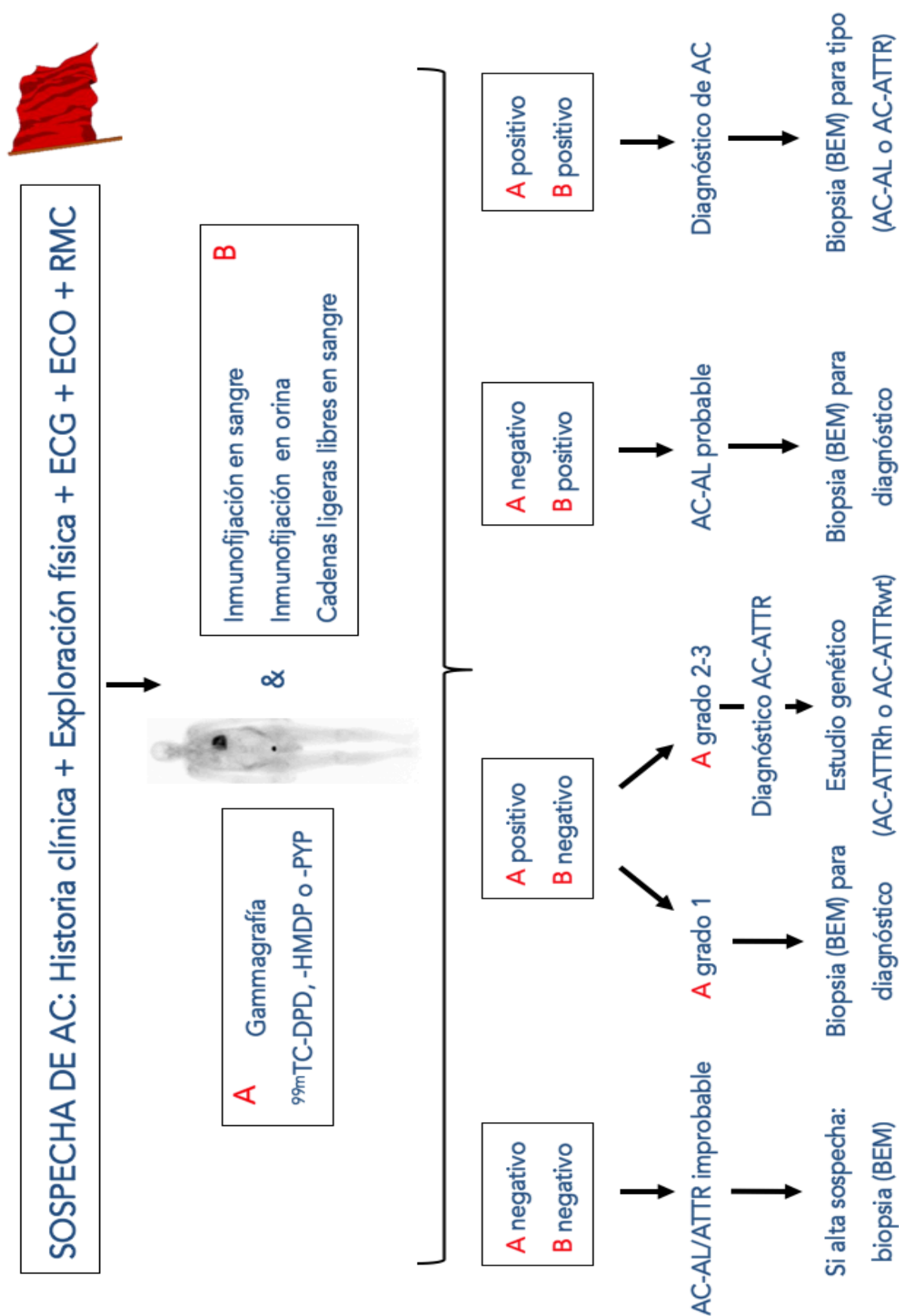


Figura 10. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de amiloidosis cardiaca. *Elaboración propia.*

RESUMEN - Diagnóstico de la amiloidosis cardiaca

- ❖ Las pruebas complementarias son esenciales para **reforzar la sospecha clínica de AC y confirmar el diagnóstico**.
- ❖ En la actualidad, no disponemos de ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar el diagnóstico de AC.
- ❖ La presencia de algún **patrón de pseudoinfarto** y un **índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV** son los hallazgos electrocardiográficos más prevalentes en todos los tipos de AC. Los clásicos criterios de **bajos voltajes** del complejo QRS son poco frecuentes, por lo que su búsqueda ha de sustituirse por la de unos voltajes inapropiados para el grado de engrosamiento ventricular izquierdo.
- ❖ Ninguno de los hallazgos ecocardiográficos característicos es específico de AC. La evidencia de una mayor reducción del SLG en las bases que en el ápex (**patrón de preservación apical relativa o de cherry on top**) es quizá el dato más distintivo en esta enfermedad.
- ❖ La **RMC** aporta, en comparación con la ecocardiografía, una mejor definición estructural y la posibilidad de realizar una caracterización tisular con el empleo del **RTG** y el **mapeo de T1**.
- ❖ La **gammagrafía ósea** con bifosfonatos marcados con ^{99m}Tc en combinación con el estudio de la existencia de un CM en sangre y orina, permite llevar a cabo el **diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR**.
- ❖ La **demonstración histológica** de la presencia de depósitos de material amiloide en algún órgano afecto continúa siendo el **gold standard** para el diagnóstico de amiloidosis, y la única forma de alcanzarlo en la AC-AL y en la AC-ATTR sin posibilidad de diagnóstico no invasivo.
- ❖ En todos los pacientes con **AC-ATTR** es necesaria la realización de un **estudio genético** que permita diferenciar las formas hereditaria y wild-type.

1.4. AMILOIDOSIS CARDIACA: TRATAMIENTO

El tratamiento de la AC se compone de dos aspectos fundamentales: por un lado, el manejo general de las manifestaciones clínicas derivadas de la afectación cardiaca y, por el otro, la utilización de terapias específicas dirigidas contra el proceso amiloidogénico.

1.4.1. Tratamiento general de la afectación cardiaca

Los objetivos terapéuticos generales en la AC, comunes a todas las formas de la enfermedad, son principalmente el control de los síntomas de IC y el manejo de los trastornos del ritmo. En ambos casos esta entidad presenta una serie de peculiaridades que la diferencian de otras cardiopatías y que debemos tener en cuenta.

Los diuréticos son utilizados para el control de la congestión y podemos considerarlos la piedra angular del tratamiento. Su instauración ha de realizarse de manera cuidadosa dado el mayor riesgo de hipotensión arterial en estos pacientes, sobre todo en aquellos con AC-AL y AC-ATTRh al asociar con frecuencia disfunción del sistema nervioso autónomo. El grupo más utilizado es el de los diuréticos de asa, y entre ellos suele preferirse la torasemida o la bumetanida antes que la furosemida por su mayor biodisponibilidad, característica de gran importancia dado el habitual contexto de edema intestinal y reducción de la absorción que suele encontrarse en esta enfermedad (22). No es raro que sea necesaria la utilización de un segundo fármaco diurético para conseguir un adecuado control de la congestión, siendo los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (ARM) los empleados con mayor frecuencia.

Además de la neuropatía autonómica, que limita no sólo el uso de los diuréticos sino también el de otros fármacos con indicación en la IC como los inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), en la fisiopatología de la AC existen otros mecanismos que también van a condicionar las distintas opciones terapéuticas. Uno de ellos es la importante dependencia que el gasto cardíaco tiene de la frecuencia, dado que la marcada fisiología restrictiva de los corazones afectados por el amiloide hace que el volumen latido sea prácticamente fijo (132). En consecuencia, es preferible evitar los fármacos con efecto cronotrope negativo como los betabloqueantes o los calcioantagonistas (133). Estos últimos tienen además la capacidad de unirse a las fibrillas de amiloide, lo que puede incrementar sus efectos biológicos y favorecer la aparición de trastornos avanzados del ritmo o incluso de shock cardiogénico, por lo que están absolutamente contraindicados (134-136).

Hasta la fecha no se han llevado a cabo ensayos clínicos que evalúen la utilidad y seguridad del tratamiento neurohormonal habitualmente utilizado para el tratamiento de la IC en pacientes con AC. Por ello, no disponemos de guías de práctica clínica específicas y las recomendaciones sobre su uso se basan en la opinión de expertos. Únicamente el grupo de la Universidad de Heidelberg ha comunicado los resultados de su cohorte de AC-ATTR, encontrando que el empleo de IECA y betabloqueantes en pacientes con AC-ATTRh tiene un impacto negativo sobre el pronóstico mientras que en aquellos con AC-ATTRwt el efecto parece ser neutro (137). Por tanto, es importante destacar que estos fármacos no pueden considerarse absolutamente contraindicados en la AC – salvo los calcioantagonistas – y pueden ser utilizados con cautela siempre que sean bien tolerados.

Ya se ha comentado que la prevalencia de FA en la AC es mayor que en otro tipo de cardiopatías (38, 39). El control de la respuesta ventricular a menudo supone un reto dado el estrecho rango en el que suele situarse la frecuencia cardíaca óptima: cifras muy elevadas son

mal toleradas, mientras que la bradicardia es igual de perjudicial dado el bajo y fijo volumen latido consecuencia de una hemodinámica severamente restrictiva. Para conseguir este objetivo, pueden ser utilizados con precaución los betabloqueantes, la amiodarona (138) o la digoxina. Aunque esta última solía considerarse tradicionalmente contraindicada en la AC dado el aparente incremento del riesgo de toxicidad (139, 140), evidencia reciente sugiere que parece tratarse de un fármaco seguro en esta situación (141).

El control del ritmo en el contexto de FA o flutter auricular (FLA) y AC no suele considerarse un objetivo prioritario. La razón fundamental es que la contribución auricular al llenado del ventrículo suele encontrarse comprometida incluso en ritmo sinusal por la presencia de un fenómeno de disociación electromecánica de la aurícula (esto quiere decir que la cavidad presenta actividad eléctrica que no se traduce en contractilidad) provocado por los depósitos de amiloide, por lo que la aparición de estas taquiarritmias no va a suponer un cambio sustancial en su fisiología. Los datos respecto a los resultados de la ablación con catéter de la FA y el FLA en la AC son muy escasos, si bien parece que puede contribuir al mantenimiento del ritmo sinusal en estadios iniciales de la enfermedad (142).

Además de por una mayor prevalencia, la FA en la AC se caracteriza por un llamativo incremento del riesgo tromboembólico (40). Es por ello que la detección de esta arritmia en un paciente con AC, independientemente de la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc, supone una condición suficiente para indicar la terapia anticoagulante de forma indefinida (22). El riesgo tromboembólico en esta cardiopatía se encuentra elevado incluso en ausencia de FA o FLA, dada la existencia del previamente descrito fenómeno de disociación electromecánica auricular (41). Así, en ciertas circunstancias como la AC-AL, una alteración muy marcada de la función diastólica o la evidencia de un enlentecimiento de la velocidad de lavado de la orejuela

izquierda valorado por ecocardiografía transesofágica, podría plantearse la instauración de anticoagulación indefinida aún en ritmo sinusal (42, 143).

Los trastornos de la conducción son muy prevalentes en la AC, siendo la causa de episodios presincoales, sincopales e incluso de muerte súbita (49). Aunque las indicaciones para el implante de un dispositivo permanente de estimulación cardiaca en esta enfermedad deben de seguir las recomendaciones generales recogidas en las guías internacionales más recientes (144, 145), el umbral para establecerlas quizá debería de encontrarse algo por debajo del utilizado en otras cardiopatías. Esta opinión puede justificarse por los resultados de un estudio publicado por Algarrarondo et al. (146) en el que 100 pacientes de un total de 262 con PAF recibieron el implante profiláctico de un marcapasos definitivo por presentar un intervalo His-ventrículo evaluado por estudio electrofisiológico ≥ 70 ms, un intervalo His-ventrículo ≥ 55 ms asociado con cualquier bloqueo de rama en el ECG, un bloqueo aurículoventricular de 1^{er} grado en el ECG o un punto de Wenckebach anterógrado evaluado por estudio electrofisiológico ≤ 100 lpm. Tras un seguimiento medio de 45 meses, un 25% de los portadores de marcapasos presentaron un bloqueo aurículoventricular de alto grado, observándose que los predictores asociados de forma independiente con un incremento del riesgo fueron los dos últimos criterios utilizados para el implante.

Como hemos visto, la AC se asocia a una elevada incidencia de muerte súbita; sin embargo, dado que ésta suele ser secundaria a bradicardias extremas o a disociación electromecánica y, en menor medida, a arritmias ventriculares, la utilidad del desfibrilador automático implantable (DAI) resulta cuestionable (49). La evidencia disponible proviene de pequeñas series de pacientes en las que de forma consistente se observa un mayor beneficio de este tipo de dispositivos en la AC-AL y cuando son indicados como prevención secundaria,

no demostrando en ningún caso un impacto favorable sobre la supervivencia global (147, 148). Por todo ello, no existen unas recomendaciones claras sobre la utilización del DAI en la AC. Su implante tras la ocurrencia de un evento como prevención secundaria de muerte súbita parece razonable, si bien hay que individualizar la decisión en cada caso tras un cuidadoso análisis de la balanza riesgo-beneficio. En cuanto a la prevención primaria, hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes pueden tener una expectativa vital <1 año, situación en la que las guías de práctica clínica desaconsejan el implante de un DAI (149, 150). En líneas generales, se aconseja su uso en aquellos pacientes con documentación de una alta carga de arritmias ventriculares no sostenidas, algún episodio de arritmia ventricular sostenida o los que son incluidos en lista de espera para trasplante cardiaco (TC) (22, 151).

Muchos paciente con AC pueden evolucionar a IC avanzada (152), siendo necesario evaluar en ese momento su candidatura a ciertas terapias como el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de larga duración o el TC. Respecto a la primera, los cambios estructurales habitualmente presentes en esta enfermedad (como el engrosamiento de las paredes ventriculares y la consiguiente reducción del tamaño de las cavidades) limitan técnicamente el implante del dispositivo y aumentan el riesgo de complicaciones. Los escasos datos publicados al respecto otorgan a la utilización de esta terapia en la AC una elevada mortalidad a corto plazo y un peor pronóstico en comparación con su empleo en la miocardiopatía dilatada o en otras miocardiopatías restrictivas (153, 154).

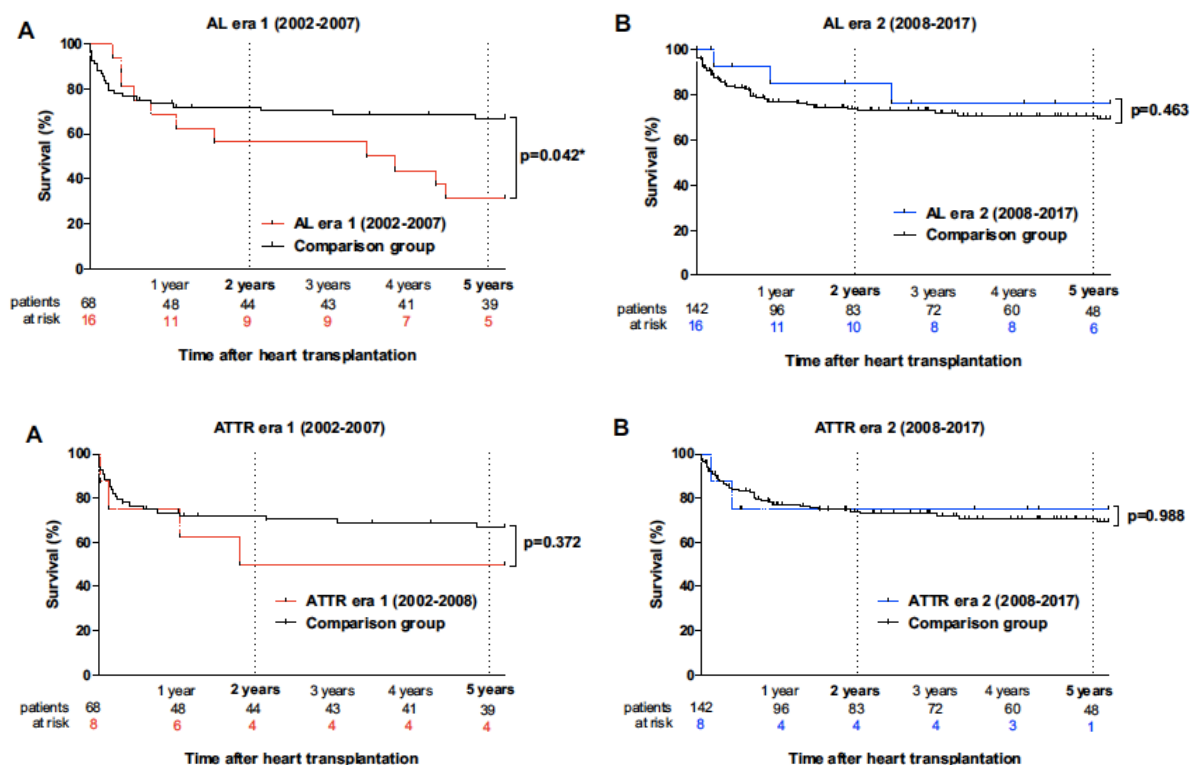


Figura 11. Supervivencia de los receptores de trasplante cardiaco por amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras (superior) y por transtirretina hereditaria (inferior) en comparación con la supervivencia de trasplantados por otras causas. **A:** era 2002-2007; **B:** era 2008-2017. *Kristen AV, et al. J Heart Lung Transplant. 2018;37:611-618.*

La experiencia del TC como opción terapéutica para la AC se ha adquirido fundamentalmente en pacientes con AC-AL y AC-ATTRh. Aunque cada vez sean más los casos de individuos jóvenes diagnosticados de AC-ATTRwt y en ellos se hayan demostrado unos excelentes resultados con el TC (155), el mayor porcentaje de estos pacientes suele diagnosticarse a una edad lo suficientemente avanzada para no ser considerados candidatos a esta terapia. En la última década se ha asistido a una importante mejoría del pronóstico de los receptores de TC por AC-AL y AC-ATTRh, siendo actualmente su curva de supervivencia en centros de gran experiencia superponible a la de los trasplantados por otras causas (figura 11). Las dos razones principales que explican este cambio son, por un lado, la selección más

exhaustiva de los candidatos excluyendo la presencia de una afectación extracardiaca significativa y, por el otro, la mayor eficacia y seguridad de los nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de la AC-AL – como los inhibidores del proteasoma – utilizados conjuntamente con el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) (156-159).

1.4.2. Tratamiento específico

El tratamiento específico en la AC se centra en intentar detener el proceso amiloidogénico. En función de cuál sea la proteína precursora el inicio de éste va a ser distinto y, en consecuencia, también lo van a ser los tratamientos disponibles. Las fases finales de la formación del material amiloide son comunes a todas las formas de la enfermedad, por lo que van a compartir ciertas dianas terapéuticas (figuras 12 y 13).

1.4.2.1. Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras

La génesis del amiloide en la AC-AL se inicia con una elevada producción de un único tipo de cadena ligera por parte de un clon patológico de células plasmáticas. Así, el tratamiento específico de esta entidad busca eliminar en primer lugar dichas células tumorales y normalizar la elaboración de cadenas ligeras.

El tratamiento quimioterápico en la AC-AL está basado en las pautas utilizadas para el manejo del mieloma múltiple, estableciendo ciertos cambios en cuanto a las dosis y el calendario de administración (160). En la actualidad, los regímenes que contienen un inhibidor del proteasoma – concretamente bortezomib – son considerados la primera línea de tratamiento en la AC-AL. Su uso ha demostrado ser capaz de alcanzar un mayor porcentaje de respuestas hematológicas completas y una mayor supervivencia en comparación con los tratamientos previamente disponibles, con un adecuado perfil de seguridad (161-163). La

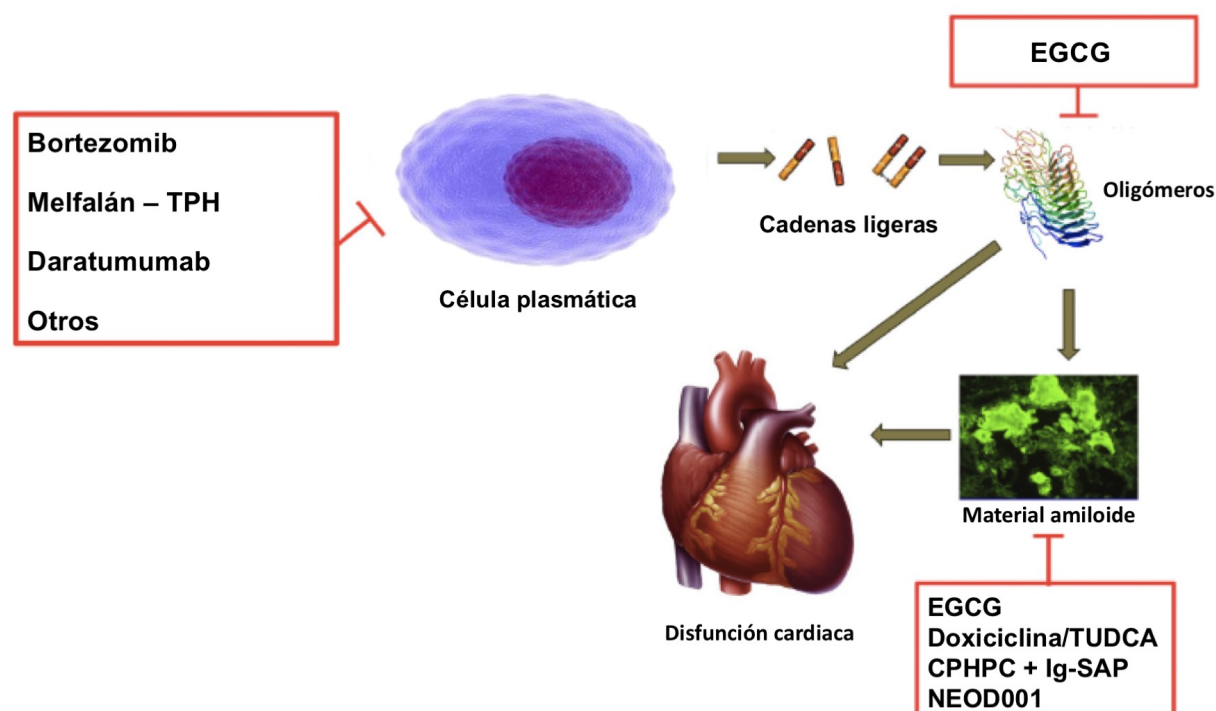


Figura 12. Proceso de amiloidogénesis en la amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y dianas terapéuticas. *Adaptado de Aimo A, et al. Int J Cardiol. 2018;271:152-160.*

combinación más frecuentemente utilizada, y la que ha conseguido unos mejores resultados, se compone del citado inhibidor del proteasoma junto con un agente alquilante (ciclofosfamida) y un corticoesteroide (dexametasona) (CyBorD) (164).

El TPH precedido de la administración de dosis altas de melfalán continúa siendo el tratamiento de elección para aquellos casos de AL sin una importante afectación cardíaca ni renal (aproximadamente un 20% del total) (165, 166). Los pacientes con AC-AL no suelen ser elegibles para recibir esta estrategia terapéutica al asociarse en este contexto con una elevada mortalidad. Los regímenes que incluyen bortezomib han demostrado ser útiles y seguros como terapia de inducción previa al TPH y de consolidación tras el mismo, logrando convertir en candidatos hasta el 30% de los pacientes considerados no idóneos en un primer momento (167-169).

El anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab, aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple refractario o en recaída por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2015 y la *European Medicines Agency* (EMA) en 2016, ha demostrado ser bien tolerado y conseguir una rápida e intensa respuesta hematológica en pacientes con AC-AL en estadios avanzados (170, 171). A día de hoy, su utilización queda reservada para aquellos casos en los que hayan fracasado las opciones terapéuticas consideradas de primera línea (172).

1.4.2.2. Amiloidosis cardiaca por transtirretina

Los tratamientos específicos y exclusivos para la AC-ATTR pueden actuar bloqueando la síntesis de la TTR a nivel hepático o estabilizando a esta proteína tetramérica en sangre para evitar su fragmentación en los oligómeros que posteriormente van a depositarse en los tejidos y formar el material amiloide.

El trasplante hepático fue la primera terapia utilizada para bloquear la síntesis de la TTR, al eliminar la fuente de su producción. Su utilidad se limita a la ATTRh por la presencia de una proteína mutada, no siendo un tratamiento indicado en la ATTRwt. Descrito por primera vez en el año 1990 para el manejo de la PAF (173), ha demostrado en este contexto un incremento significativo de la supervivencia, siendo la mutación p.Val30Met, la edad <50 años, un índice de masa corporal más elevado y un tiempo de evolución de la enfermedad más corto predictores de mejor pronóstico (174). Sin embargo, se ha demostrado que tras el trasplante hepático puede continuar el depósito de la TTR *wild-type* en los tejidos por un mecanismo no bien conocido. En un estudio de 6 necropsias de pacientes con PAF, se observó que la relación TTR mutada/*wild-type* en los depósitos de amiloide de los nervios periféricos era de un 25/75% en los receptores de trasplante hepático frente a un 60/40% en los que no lo recibieron (175). En otro trabajo en el que se incluyeron 75 receptores de trasplante

hepático con PAF, se detectó en el seguimiento un incremento significativo del grosor del septo interventricular cardiaco achacable al desarrollo de AC-ATTRwt (176). Finalmente, decir que el trasplante combinado cardio-hepático puede ser una opción terapéutica en pacientes con AC-ATTRh, habiendo demostrado en pequeñas series mejores resultados que el TC aislado (177). En todo caso, la limitada disponibilidad de órganos, la no elegibilidad de aquellos pacientes de edad avanzada o con una afectación sistémica significativa, los riesgos asociados con la cirugía y la necesidad de inmunosupresión crónica son factores que sin duda condicionan la posibilidad de cualquier tipo de trasplante.

El ARN mensajero (ARNm) que transmite la información necesaria para la síntesis de la TTR es la diana de una serie de fármacos denominados silenciadores. Éstos bloquean la traducción del ARNm en la proteína, consiguiendo disminuir su producción por parte de los hepatocitos, sus niveles plasmáticos y su disponibilidad para depositarse en los tejidos. Se han desarrollado dos tipos de silenciadores del ARNm: los ARN de interferencia pequeños (ARNip) y los oligonucleótidos antisentido (OAS) (178).

Los ARNip son moléculas de ARN de doble hebra con una longitud de 20-25 nucleótidos que suprimen la expresión de su ARNm diana al inducir la degradación de éste por parte del complejo RISC (*RNA-induced silencing complex*). Patisiran es un ARNip específico contra el ARNm de la TTR con utilidad tanto en la ATTRh como en la ATTRwt (179). En el ensayo fase III APOLLO (180), en el que se incluyeron 225 pacientes con ATTRh y polineuropatía, se observó que aquellos bajo tratamiento con patisiran (0.3mg/kg/3 semanas por vía intravenosa durante 18 meses) experimentaron una mejoría significativa de los síntomas neurológicos y de la calidad de vida en comparación con los que fueron incluidos en el brazo de tratamiento con

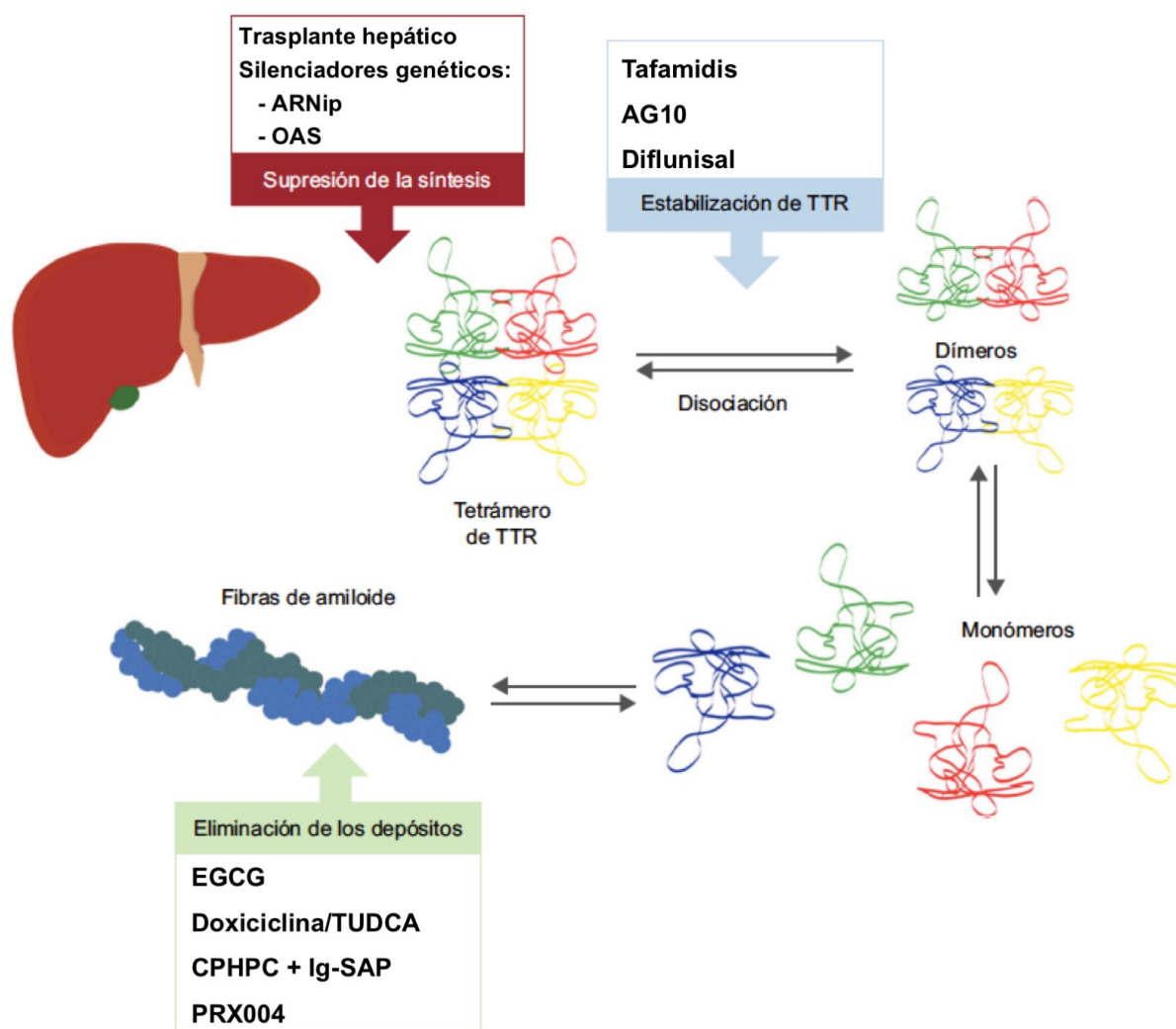


Figura 13. Proceso de amiloidogénesis en la amiloidosis cardiaca por transtirretina y dianas terapéuticas. *Adaptado de González-López E, et al. Rev Esp Cardiol. 2017;70:991-1004.*

placebo. Aunque de forma global los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los considerados graves. En cuanto a la eficacia de patisiaran como tratamiento de la AC-ATTR, únicamente disponemos en la actualidad de los resultados de un subestudio con los 126 casos del ensayo APOLLO que presentaban evidencia ecocardiográfica de afectación cardiaca (181). En él se advirtió que en el grupo de tratamiento se producía una reducción significativa del grosor de la pared del VI, de la masa del VI y de los valores de NT-proBNP, así como un

incremento significativo del volumen telediastólico del VI. Estos resultados llevaron a la aprobación por parte de la FDA y la EMA de patisiran para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRh, mientras que su uso en la AC-ATTR ha de esperar a los resultados de ensayos clínicos específicos en marcha.

Los OAS son cadenas de entre 13 y 25 nucleótidos que tienen una secuencia de bases complementaria a un fragmento de su ARNm diana. Al unirse en dicho segmento, bloquean el proceso de traducción del mensaje genético a proteína en el ribosoma. Inotersen es un OAS específico para el ARNm de la TTR que puede utilizarse en las dos formas de ATTR (182). En el ensayo fase III NEURO-TTR (183), 172 pacientes con polineuropatía por ATTRh fueron randomizados a recibir inotersen (300mg/semana por vía subcutánea) o placebo durante 66 semanas. Al final del seguimiento, el fármaco demostró ser bien tolerado y enlentecer la progresión del daño neurológico. A día de hoy no disponemos de datos sólidos sobre la utilidad de inotersen en la AC-ATTR. Un pequeño estudio unicéntrico observó que el tratamiento a largo plazo con este fármaco en pacientes con AC-ATTRh o AC-ATTRwt fue seguro y eficaz al detener la progresión de la enfermedad (184). Al igual que para el patisiran, la FDA y la EMA han aprobado por el momento el uso de inotersen únicamente para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRh.

Los fármacos estabilizadores del tetrámero de TTR actúan fijándose a los 2 sitios disponibles para la unión de la tiroxina (T4), evitando así la disociación de la proteína y el posterior depósito de los oligómeros en los tejidos (185-187). Hasta el momento, son 3 las moléculas disponibles que han sido estudiadas: tafamidis, AG10 y diflunisal.

Tafamidis se convirtió en el primer medicamento modificador de la enfermedad aprobado para su uso en la polineuropatía por ATTRh en estadios iniciales, al no haber

demostrado ser capaz de detener la progresión de la enfermedad en las fases más avanzadas (188, 189). Actualmente está disponible con esta indicación en Europa y en Japón, mientras que no ha sido autorizado por la FDA. Sin embargo, el gran interés que ha suscitado este fármaco en el último año se debe a los resultados obtenidos en el ensayo fase III ATTR-ACT (190). En él, se incluyeron 441 pacientes con AC-ATTR (335 AC-ATTRwt y 106 AC-ATTRh) que fueron randomizados a recibir tafamidis (80mg o 20mg/día vía oral) o placebo durante 30 meses. El uso del fármaco se asoció con una reducción significativa del 30% de la mortalidad total y del 32% de los ingresos de causa cardiovascular (figura 14), sin que ello se relacionase con un aumento significativo de la incidencia de efectos adversos. Resulta interesante destacar cómo las curvas de supervivencia comienzan a divergir tras aproximadamente 18 meses de seguimiento; este dato sugiere que tafamidis ejerce su efecto beneficioso a través de un remodelado cardíaco favorable que llega a modificar el curso evolutivo de la enfermedad. El fármaco también fue capaz de aliviar los síntomas, tal y como demuestra la menor reducción de la distancia alcanzada en el test de los 6 minutos y de la calidad de vida (evaluada con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*) en el brazo de tratamiento. Finalmente, decir que tafamidis fue superior a placebo en todos los subgrupos preespecificados salvo en el que incluía a pacientes con una clase funcional NYHA III, donde el

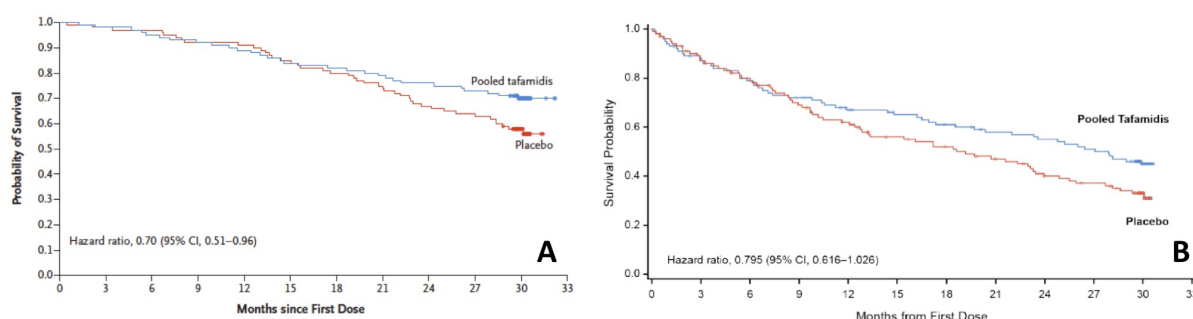


Figura 14. Resultado del análisis de supervivencia global **(A)** y libre de hospitalizaciones de causa cardiovascular **(B)** en el ensayo clínico ATTR-ACT. Tomado de Maurer MS, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.

tratamiento se asoció con una mayor incidencia de hospitalizaciones. Esta observación probablemente sea reflejo del incremento de la supervivencia alcanzado en fases avanzadas de la enfermedad caracterizadas por una notable repercusión sintomática, y sirve para enfatizar la importancia en la AC de un diagnóstico y tratamiento precoces. Tras la publicación del ensayo ATTR-ACT, tanto la FDA como la EMA han aprobado el uso de tafamidis en la AC-ATTR, convirtiéndose así en la primera molécula disponible para el tratamiento específico de esta entidad.

AG10 es un estabilizador selectivo de la TTR que ha sido evaluado en un ensayo fase II en el que participaron 49 pacientes sintomáticos con ambos tipos de AC-ATTR (191). El tratamiento con dicho fármaco (800 mg o 400mg/12 horas vía oral durante 28 días) frente a placebo, evidenció ser bien tolerado y conseguir un incremento significativo de los niveles plasmáticos de TTR, efecto considerado beneficioso al ser interpretado como secundario a una reducción de los depósitos tisulares. Un ensayo en fase III con AG10 (ATTRIBUTE-CM; NCT03860935) (192) se encuentra actualmente en periodo de reclutamiento.

Diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo que demostró en un ensayo fase III ser capaz de reducir significativamente la progresión de la afectación neurológica en pacientes con polineuropatía por ATTRh (193) . Sin embargo, el hecho de que 67 pacientes de un total de 120 (55,8%) no finalizasen el estudio, resta valor a los resultados obtenidos. Por otro lado, en un único y pequeño estudio de pacientes con AC-ATTR, diflunisal no logró detener el avance de la afectación estructural y funcional cardiaca (194). Además de la falta de una evidencia sólida que soporte la utilización de este antiinflamatorio no esteroideo en la ATTR, surgen importantes dudas sobre los potenciales efectos secundarios que puedan derivarse de su administración crónica.

1.4.2.3. Tratamientos específicos comunes

Independientemente de cuál sea la proteína precursora, una vez se encuentra depositada en el espacio extracelular de los tejidos va a iniciarse un proceso de agregación de oligómeros que culminará con la formación de las fibras de amiloide. En esta fase, común por tanto a todos los tipos de amiloidosis, vamos a disponer de una serie de fármacos que actuarán inhibiendo la agregación de dichos oligómeros o degradando el material amiloide formado. Las terapias dirigidas a inhibir la producción proteica o disminuir su depósito en los tejidos van a conseguir detener la progresión de la enfermedad; sin embargo, en la mayoría de los casos esto no se seguirá de una regresión del amiloide ya depositado, perpetuándose la disfunción de los órganos afectados. Por ello, el desarrollo de terapias eficaces que permitan la eliminación de estos depósitos va a añadir el valor de poder llegar a revertir el daño funcional provocado.

La epigallocatequina-3-galato (EGCG) es la catequina más abundante en el té verde. Este compuesto ha demostrado *in vitro* ser capaz de impedir la agregación de oligómeros de la proteína responsable y favorecer la degradación y reabsorción de las fibras de amiloide (195, 196). Sin embargo, su beneficio clínico no ha podido ser todavía probado. Así, en un estudio unicéntrico de 30 pacientes con AC-ATTR (tanto ATTRh como ATTRwt), la administración diaria de 675mg de EGCG por vía oral durante 9 meses no se relacionó con una mejoría de la supervivencia ni de los valores de varios parámetros ecocardiográficos o de NT-proBNP (197). De igual modo, en una cohorte de 57 pacientes con AL (de los cuales el 42% tenían afectación cardiaca), la toma de una dosis diaria significativamente más alta de EGCG – 1890mg/día vía oral – durante 6 meses tampoco se asoció con cambios significativos en el grosor miocárdico ni en los valores de un conjunto de biomarcadores (198).

Varias moléculas han demostrado ser eficaces a la hora de desestabilizar y degradar el material amiloide, lo que promueve su reabsorción por los macrófagos tisulares. Las tetraciclinas – incluida la doxiciclina – han probado *in vitro* su capacidad de causar una disgregación completa de las fibras de amiloide sin generar productos tóxicos, intensificándose este efecto al unirse con el ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) (199, 200). La utilidad clínica de esta combinación en la AC-ATTR fue estudiada en dos ensayos fase II y en un pequeño estudio observacional (201-203). Los resultados traducen una modesta capacidad de estabilizar diversos marcadores de progresión de la enfermedad y, a pesar de que uno de los trabajos documenta una tasa de abandono del 86% atribuible a varias causas, una aceptable tolerabilidad. En el contexto de la AC-AL, sólo se ha publicado un estudio retrospectivo en el que la adición de doxiciclina a la quimioterapia estándar se asociaba con unos mayores porcentajes de respuesta hematológica y cardiaca, así como con un incremento de la supervivencia (204).

El SAP es una glicoproteína plasmática sintetizada por el hígado que estabiliza las fibras de amiloide y aumenta su resistencia a la proteólisis (205). Una pequeña molécula denominada CPHPC o miridesap es capaz de unirse de forma específica al SAP, promoviendo la eliminación hepática de la práctica totalidad de la glicoproteína circulante y una fracción de la que constituye los acúmulos de amiloide (206). Para completar este proceso, se ha visto que la administración de anticuerpos dirigidos específicamente contra SAP (Ig-SAP) tras la utilización de CPHPC induce el aclaramiento del SAP residual depositado en los tejidos (207, 208). En un ensayo fase I que incluyó 6 pacientes con AC (3 AC-AL y 3 AC-ATTR) (209), el tratamiento con CPHPC seguido de un Ig-SAP (dezamizumab) no se asoció con la aparición de eventos adversos, pero tampoco demostró mejorar el grado de afectación cardiaca. Estos resultados llevaron al diseño de un ensayo fase II (NCT03044353) (210) dirigido a evaluar la

eficacia de esta combinación exclusivamente en la AC-ATTR. La inclusión de pacientes se detuvo el 22 de agosto de 2018 por decisión unilateral de la empresa farmacéutica que esponsorizaba el estudio, quedando desde ese momento interrumpido de manera indefinida el desarrollo de estas moléculas (211).

Finalmente, aunque no son opciones terapéuticas comunes a todos los tipos de amiloidosis, decir que se han desarrollado varios anticuerpos específicos contra algunas de las proteínas precursoras que al igual que los Ig-SAP buscan promover la eliminación de las fibras de amiloide. La diana del NEOD001 son determinados epitopos de las cadenas ligeras (212); su administración a pacientes con AC-AL y una respuesta hematológica al menos parcial con la terapia habitual, pero con persistencia de daño orgánico, consiguió alcanzar un 57% de respuestas cardíacas sin una ocurrencia significativa de eventos adversos (213). Estos resultados motivaron el diseño de un ensayo fase III (VITAL - NCT02312206) (214) para evaluar el impacto de NEOD001 sobre la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones de causa cardiovascular en la AC-AL. Sin embargo, los datos negativos obtenidos posteriormente con la molécula en otro ensayo fase II (PRONTO – NCT02632786) (215) hicieron que la empresa farmacéutica responsable de su desarrollo anunciase el 23 de abril de 2018 el cese inmediato de todas las líneas de investigación (216). En el momento actual, un único anticuerpo dirigido específicamente contra los depósitos de TTR (PRX004) está siendo evaluado en un ensayo en fase I (NCT03336580) (217).

RESUMEN – Tratamiento de la amiloidosis cardiaca

- ❖ El tratamiento de la AC incluye **2 aspectos**: una **terapia general o de soporte** centrada en las manifestaciones derivadas de la cardiopatía y un **tratamiento específico** contra el proceso amiloidogénico.
- ❖ Los **diuréticos** son considerados la **piedra angular** del tratamiento de la AC. Otros fármacos habitualmente utilizados en la IC, como los IECA, los betabloqueantes o la digoxina, no disponen de evidencia científica que respalden su uso en esta entidad y pueden ser mal tolerados. Los **calcioantagonistas** están claramente **contraindicados**.
- ❖ El elevado riesgo tromboembólico de la AC hace que esté indicada la **anticoagulación** en la FA o el FLA independientemente de la puntuación en las escalas de riesgo habitualmente utilizadas; en determinados contextos, puede estar indicada incluso en ritmo sinusal.
- ❖ La elevada prevalencia de los trastornos de la conducción en esta enfermedad, hace que deba considerarse un umbral para la indicación del implante de un **dispositivo permanente de estimulación cardiaca** más bajo que en otras cardiopatías. La utilidad del **DAI** en la AC resulta cuestionable, aunque parece razonable su utilización como prevención secundaria de muerte súbita.
- ❖ El **TC** ha demostrado ser una opción válida para aquellos pacientes con AC e IC avanzada. Sus resultados han mejorado notablemente en los últimos años, algo que puede atribuirse principalmente a una mejor selección de los candidatos y al uso de nuevas terapias específicas para la AC-AL.
- ❖ Los regímenes que incluyen un inhibidor del proteasoma – concretamente **bortezomib** – son considerados en la actualidad la primera línea de tratamiento en la AC-AL.
- ❖ **Tafamidis** – un estabilizador del tetrámero de la transtirretina – es el primer fármaco disponible para el tratamiento específico de la AC-ATTR, al haber demostrado en el ensayo clínico ATTR-ACT una reducción significativa de la mortalidad total y de los ingresos de causa cardiovascular frente a placebo.

1.5. AMILOIDOSIS CARDIACA: PRONÓSTICO

La AC es, en líneas generales, una entidad con un pronóstico sombrío. La supervivencia anual global según los datos publicados por algunos grupos de referencia se sitúa en torno al 75%, habiéndose identificado como predictores independientes de mortalidad una clase funcional NYHA III-IV al diagnóstico, el sexo femenino, la edad más avanzada, un mayor grosor de la pared ventricular y el subtipo AC-AL (6, 77) (figura 15).

La AL es sin lugar a dudas la forma más agresiva de amiloidosis y la afectación cardiaca es su principal determinante pronóstico (218, 219), estimándose cuando está presente y no se instaura tratamiento una supervivencia media inferior a 6 meses (164).

De hecho, los sistemas de estadificación de la enfermedad se basan en los

niveles plasmáticos de los biomarcadores cardíacos para categorizar a los pacientes en función de su riesgo vital. El primero propuesto por la clínica Mayo incluye un valor de NT-proBNP >332 pg/ml y de troponina T >0,035 ng/ml para clasificar a los pacientes en 3 estadios, en función de si no alcanzan ninguno de estos límites (estadio I), alcanzan uno de los dos (estadio

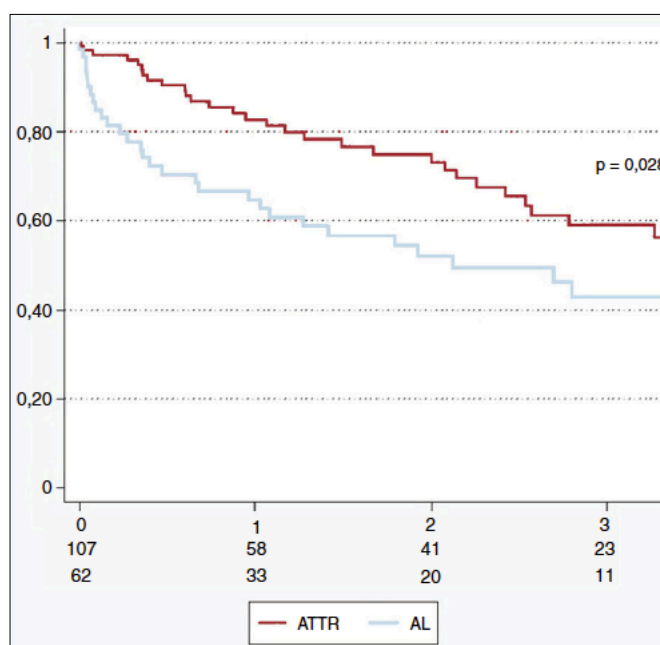


Figura 15. Supervivencia según subtipo de amiloidosis cardiaca. López-Sainz A, et al. Rev Esp Cardiol. Doi.10.1016/j.recesp.2019.12.017. Epub ahead of print.

II) o alcanzan ambos (estadio III) (220); la supervivencia media es de 26,4, 10,5 y 3,5 meses, respectivamente. Este sistema fue posteriormente mejorado con la inclusión de un cuarto parámetro – la diferencia absoluta de los valores de las cadenas ligeras libres en suero – y estableciendo nuevos puntos de corte (NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml, troponina T $\geq 0,025$ ng/ml y diferencia de cadenas ligeras libres ≥ 18 mg/dl) (221). Asignado a cada variable 1 punto, se definen estadios del I al IV con un total de 0 a 3 puntos, respectivamente. Con ello se consigue una estimación más exacta de la supervivencia media, que va desde los 94,1 meses en el estadio I hasta los 5,8 meses en el IV. Se han propuesto dos sistemas de estadiaje más: en el primero se establecen dos categorías para el estadio III, denominadas IIIA y IIIB, en función de si se sobrepasa o no el límite de NT-proBNP > 8500 pg/ml (222); en el segundo se plantea la utilización del biomarcador péptido natriurético tipo B (BNP) como alternativa al NT-proBNP dado que este último puede no estar disponible en muchos centros (223).

Otros parámetros predictores del pronóstico en la AL son los valores al diagnóstico de las cadenas ligeras libres en suero (224), el número de órganos afectados (225) y los niveles plasmáticos de ácido úrico (226). Los nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de esta entidad y la posibilidad de ofrecer el TPH a un mayor número de pacientes han permitido aumentar su supervivencia a largo plazo en la última década (227). Sin embargo, la mortalidad durante el primer año tras el diagnóstico continúa siendo demasiado elevada (40%), reflejo de que todavía es una enfermedad con un importante retraso en su detección (228).

En cuanto a la AC-ATTR, podemos decir que la forma AC-ATTRh suele presentar una evolución más desfavorable que la AC-ATTRwt. Algunas mutaciones como la Ile68Leu (p.Ile88Leu) o la Leu111Met (p.Leu131Met) – descritas casi exclusivamente en Italia y Dinamarca, respectivamente – se asocian con el desarrollo a edades tempranas de una

miocardiopatía grave de curso clínico agresivo (79, 229, 230). Los resultados aportados por algún trabajo también sugieren una mayor mortalidad en la AC-ATTRh por la mutación p.Val122Ile que en la AC-ATTRwt (231). De todos modos, los datos de las distintas series otorgan de forma bastante consistente también a esta última un pronóstico desalentador, con una supervivencia media desde el diagnóstico de aproximadamente 3 años y medio (32, 231-233).

Los biomarcadores cardiacos también han demostrado ser útiles a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes con AC-ATTR. Al igual que en la AL, la clínica Mayo ha propuesto un estadiaje validado únicamente para la AC-ATTRwt que se basa en las concentraciones de NT-proBNP y troponina T, siendo en esta caso los límites >3000 pg/ml y $>0,05$ ng/ml, respectivamente (32); la supervivencia media en el estadio I es de 66 meses, en el estadio II de 42 meses y en el estadio III de 20 meses. El Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido ha desarrollado un sistema de estadificación para los dos tipos de AC-ATTR que utiliza el mismo valor de NT-proBNP junto con una tasa de filtración glomerular estimada <45 ml/min/1,73m² (234). Utilizando los mismos criterios que los anteriores sistemas establece 3 estadios, otorgándole una supervivencia media de 69,2 meses al primero, de 46,7 meses al segundo y de 24,1 meses al tercero. En la Tabla 2 se resumen los principales sistemas de estadificación utilizados en la AL y en la AC-ATTR.

Resulta interesante destacar que un estudio reciente ha mostrado que el valor sérico de TTR al diagnóstico se relaciona con el pronóstico de la AC-ATTRwt (235). Así, una cifra por debajo del límite inferior de la normalidad (<18 mg/dl) se asocia con una supervivencia media de 2,8 años, mientras que con valores por encima ésta alcanza los 4,1 años.

	ESTADIOS			
	I	II	III	IV
AL – Clínica Mayo original Parámetros (1 punto cada uno): - NT-proBNP >332 pg/ml - Troponina T >0,035 ng/ml	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS Estadio IIIB: NT-proBNP >8500 pg/ml	-
AL – Clínica Mayo modificado Parámetros (1 punto cada uno): - NT-proBNP ≥1800 pg/ml - Troponina T ≥0,025 ng/ml - Diferencia de CLL ≥18 mg/dl	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
ATTRwt – Clínica Mayo Parámetros (1 punto cada uno): - NT-proBNP >3000 pg/ml - Troponina T >0,05 ng/ml	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	-
ATTRwt y ATTRh – CNARU Parámetros (1 punto cada uno): - NT-proBNP >3000 pg/ml - FGE <45 ml/min/1,73m ²	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	-

Tabla 2. Sistemas de estadificación utilizados en la amiloidosis AL [Clínica Mayo original (Dispenzieri A, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751-7) y modificado (Kumar S, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-95)] y en la AC-ATTR [Clínica Mayo (Grogan M, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20) y CNARU (Gillmore JD, et al. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799-806)]. *Elaboración propia.* **AL:** amiloidosis por cadenas ligeras. **NT-proBNP:** propéptido natriurético cerebral N-terminal. **CLL:** cadenas ligeras libres. **ATTRwt:** amiloidosis por transtirretina *wild-type*. **ATTRh:** amiloidosis por transtirretina hereditaria. **CNARU:** Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido. **FGE:** filtrado glomerular estimado.

Por último, decir que las pruebas de imagen cardiaca tienen un papel fundamental en la AC no solo por su indudable utilidad para el diagnóstico sino porque también permiten orientar el pronóstico de la enfermedad. Así, un valor anormal de SLG ha demostrado asociarse con una menor supervivencia en ambos tipos de AC (236, 237). Por otro lado, la

evidencia ecocardiográfica de dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo derecho también se han relacionado con un peor pronóstico en la AC-AL (238, 239).

En lo concerniente a la RMC, el RTG ha demostrado ser un potente predictor de mortalidad en todos los tipos de AC, implicando cuando es transmural una peor supervivencia a 2 años en la AC-AL (45%) que en la AC-ATTR (65%) (240). Otro parámetro robusto a la hora de predecir el pronóstico de esta enfermedad es el cálculo del VEC, mientras que la utilidad del T1 nativo no ha sido totalmente probada (241, 242).

RESUMEN – Pronóstico de la amiloidosis cardiaca

- ❖ La AC es una entidad con un **pronóstico sombrío**, estimándose una supervivencia anual global de aproximadamente el 75%.
- ❖ Se ha demostrado una mayor mortalidad en los pacientes de sexo femenino, edad más avanzada y en aquellos con el subtipo AC-AL, mayor grosor de la pared ventricular y clase funcional más avanzada.
- ❖ Los **biomarcadores cardiacos** – NT-proBNP y troponina – han demostrado utilidad a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes con AC, y constituyen la base de los diferentes sistemas de estadificación de la enfermedad.
- ❖ Varios parámetros de imagen cardiaca – como el SLG en la ecocardiografía o el RTG en la RMC – tienen también utilidad pronóstica en la AC.

JUSTIFICACIÓN

2.1. AMILOIDOSIS CARDIACA: ¿POR QUÉ ESTUDIAR ESTA ENTIDAD?

En primer lugar, hay que tener en cuenta que la AC era hasta hace no muchos años una entidad poco conocida y considerada rara. La necesidad de realizar estudios histológicos para el diagnóstico, hacía que en buena parte de las ocasiones éste no llegase a establecerse. La propuesta de un reciente algoritmo que permite la detección no invasiva de la AC-ATTR (118), ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de esta patología y ha sido responsable del aumento exponencial del número de casos diagnosticados al que hemos asistido en los últimos años. Gracias a ello, hoy en día sabemos que la AC-ATTR subyace en un porcentaje no despreciable de individuos que se presentan con IC con FEVI preservada (33) o estenosis valvular aórtica severa sintomática (34). Es probable, además, que esta nueva vía de diagnóstico permita la detección de la enfermedad en estadios más iniciales, al poder estudiar a los pacientes mediante pruebas prácticamente inocuas ante la mínima sospecha de AC.

Otra de las principales razones que justifica la búsqueda activa de esta enfermedad es que se tiene la posibilidad de llevar a cabo una optimización de su tratamiento, idea contraria al concepto profundamente arraigado que la supone una entidad intratable. Por una parte, los fármacos habitualmente utilizados para el manejo de la IC no suelen ser bien tolerados por los pacientes con AC e incluso algunos de ellos están absolutamente contraindicados (133, 135, 137). Por la otra, recientemente han entrado en escena una serie de terapias para el tratamiento específico de ambas formas de AC que se asocian con una significativa mejoría del pronóstico (164, 190). Además, la investigación en este campo se encuentra actualmente en una fase de intensa actividad, siendo esperable que en los próximos años dispongamos de un amplio arsenal terapéutico dirigido a frenar la progresión e incluso lograr la regresión del daño orgánico provocado por esta patología.

Por último, otro motivo que respalda la importancia de establecer el diagnóstico de AC es su mal pronóstico (6, 77). Los pacientes con esta patología tienen por delante una expectativa vital mucho más reducida que la de aquellos con otras entidades que cursan con una afectación cardiaca similar y que, por tanto, se incluyen dentro de su diagnóstico diferencial. Es absolutamente imprescindible el conocimiento de esta información tanto por parte del profesional que la detecta como del individuo que la padece, dado que va a resultar determinante a la hora de la toma de la mayoría de las decisiones que se planteen durante el seguimiento de la enfermedad.

2.2. LITERATURA PREVIA SOBRE EL TEMA A ESTUDIO

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos previamente comentados, la AC continúa siendo una patología desconocida por una gran parte de los especialistas y, en consecuencia, infradetectada. Este hecho ha llevado a que todavía dispongamos de poca información sobre su historia natural.

La mayoría de las publicaciones dirigidas a analizar la presentación clínica y la evolución de esta entidad se centran en una única forma de AC (3-5), y las que incluyen ambos subtipos aportan datos que a día de hoy se antojan un tanto desactualizados (77, 243).

Tras una revisión sistemática de la literatura, únicamente hemos encontrado dos trabajos que recientemente han abordado el estudio de la historia natural de la AC llevando a cabo un análisis comparativo entre la AC-AL y la AC-ATTR.

El primero de ellos, publicado en el año 2019 por Czobor et al. en la revista internacional *American Heart Journal* (244), incluyó a 198 pacientes diagnosticados de AC en el sistema de salud de la región norte del estado de California (EEUU) entre los años 2001 y

2016. Sus resultados apuntan a diferencias significativas en cuanto al perfil clínico de la AC-AL y la AC-ATTR, destacando una menor supervivencia a corto plazo de la primera. Respecto a los predictores de mortalidad, observaron que ésta era mayor en los pacientes con AC-AL que presentaban el antecedente de enfermedad coronaria o diabetes mellitus, una edad más avanzada y una FEVI más reducida, mientras que en aquellos con AC-ATTR únicamente la edad más avanzada y la raza afroamericana se asociaron con un peor pronóstico. Aunque las conclusiones resultan francamente interesantes, en nuestra modesta opinión el trabajo presenta incuestionables limitaciones metodológicas. En primer lugar, se consideraba suficiente para establecer el diagnóstico de AC una prueba de imagen que resultase sugestiva de la enfermedad, no siendo necesaria la demostración histológica de depósitos de material amiloide. Esto no sólo lleva a poner en duda algunos de los diagnósticos realizados, sino que imposibilita la clasificación en los diferentes subtipos; de hecho, un 15% de los pacientes fueron catalogados de AC de subtipo desconocido. Además, a pesar de haber sido publicado muy recientemente, la inclusión de pacientes finalizó en 2016, año de la publicación del algoritmo para el diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR (118). Es por eso que no incorpora ningún caso detectado de este modo, lo que sin duda le resta interés científico en la actualidad.

El segundo trabajo identificado, todavía no publicado pero disponible *online* en la Revista Española de Cardiología desde el 6 de febrero de 2020 (6), expone los resultados de la serie histórica de pacientes con AC del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid, España). Entre mayo de 2008 y septiembre de 2018 fueron diagnosticados 180 pacientes con esta enfermedad, de los cuales el 36% eran AC-AL y el 64% AC-ATTR. Una de las principales fortalezas de este estudio es la inclusión de un amplio porcentaje de detecciones no invasivas de la AC-ATTR (75%), por lo que puede considerarse representativo del abordaje diagnóstico

que a día de hoy se lleva a cabo en la práctica clínica. Al igual que en la primera publicación comentada, en ésta también se observaron diferencias sustanciales en cuanto al modo de presentación clínica y los resultados de las pruebas complementarias entre las dos formas principales de AC. Finalmente, cabe decir que sus resultados confirman el pésimo pronóstico de esta patología con una supervivencia anual de toda la cohorte del 76%, encontrando como predictores de una mayor mortalidad el sexo femenino, el subtipo AC-AL y una clase funcional NYHA III-IV al diagnóstico.

Como podrá comprobarse a lo largo de este documento, nuestro trabajo presenta muchas similitudes respecto al diseño y a los resultados con el de López-Sainz et al. (6). Cabe decir que tanto el proyecto, la recogida de datos, el análisis y el comienzo de la elaboración de esta tesis doctoral preceden en muchos meses a la disponibilidad *online* del citado artículo. Consideramos que este hecho, lejos de restarle interés a nuestra investigación, refuerza su importancia al abordar en nuestro medio el estudio de la historia natural de una enfermedad que supone un reto diagnóstico, para la que dispondremos cada vez de más recursos terapéuticos y que por el momento va ligada a un pronóstico desalentador.

OBJETIVOS

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El propósito general del presente trabajo fue la caracterización clínica, terapéutica y pronóstica de la AC, tomando como base la cohorte histórica de pacientes con dicha enfermedad atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

El estudio se ha planteado con la intención de dar respuesta a los siguientes *objetivos principales*:

1. Describir de modo detallado la presentación clínica, los hallazgos de las pruebas complementarias y el manejo terapéutico de los pacientes diagnosticados de AC.
2. Analizar la supervivencia a largo plazo y la tasa de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes con AC.

Además, buscando lograr una caracterización más detallada de la entidad que nos ocupa, se han establecido adicionalmente los siguientes *objetivos secundarios*:

1. Comparar los aspectos descritos en los objetivos principales en función de los dos tipos principales de la enfermedad: AC-AL y AC-ATTR.
2. Analizar el impacto de la implementación de un protocolo diagnóstico específico sobre el número de casos de AC identificados en nuestro centro.
3. Explorar potenciales factores pronósticos en los pacientes con AC.

METODOLOGÍA

4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se realizó una investigación observacional de seguimiento basada en la cohorte histórica de pacientes diagnosticados de AC en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña entre 1998 y 2018. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación de A Coruña-Ferrol (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia) con el código de registro 2017/241. Todos los individuos incluidos que estaban vivos al inicio fueron debidamente informados y firmaron un consentimiento específico.

Nuestro centro cuenta con un protocolo para el despistaje de AC desde el año 2016 (20). La base del diagnóstico es la demostración de depósitos de material amiloide – definido por la positividad con la tinción de Rojo Congo y la adquisición posterior de una birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada – en alguna muestra histológica, caracterizando el subtipo mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas. En caso de que el diagnóstico se realice en una muestra tisular no cardíaca, la confirmación de AC exige adicionalmente una prueba de imagen sugestiva de infiltración miocárdica. Además, la combinación de una gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -DPD con un grado de captación cardíaca de Perugini ≥ 2 y la ausencia de un componente monoclonal demostrada mediante inmunofijación electroforética en sangre y orina y determinación de cadenas ligeras libres en sangre, permite el diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR (118); estos pacientes, a su vez, se clasifican en AC-ATTRh o AC-ATTRwt en función de la presencia o ausencia de mutaciones en el estudio de secuenciación del gen de la TTR.

Los pacientes diagnosticados de AC después de la implementación del protocolo fueron valorados prospectivamente en una consulta monográfica. La identificación de los casos anteriores a 2016 se realizó utilizando los registros de la Unidad de Codificación, con

posterior validación del diagnóstico evaluando la información disponible en las historias clínicas. Se excluyeron del estudio los pacientes que en su momento habían sido diagnosticados de AC pero que no cumplían los criterios definidos en el citado protocolo.

4.2. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

La información analizada se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes tanto en soporte electrónico (aplicación informática IANUS, *Historia clínica electrónica do Servizo Galego de Saúde*) como en papel. En el Anexo 1 se describe en detalle la aplicación informática IANUS.

Se recogieron variables relativas a características clínicas, pruebas complementarias, desenlaces clínicos adversos, supervivencia y causas de muerte. Se documentaron, en caso de existir, los juicios clínicos alternativos anteriores al diagnóstico correcto de AC, así como el servicio hospitalario y la fecha en la que éste se estableció.

4.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

4.3.1. Características clínicas

Además de la edad, el tipo de AC y el sexo, se registraron diversos antecedentes cardiovasculares [factores clásicos de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo), ingreso previo por IC, FA/FLA, arritmias ventriculares, síncope, implante de marcapasos, cardiopatía isquémica (definida por una prueba evaluativa positiva para isquemia, al menos una estenosis coronaria $\geq 50\%$ o el ingreso por un síndrome coronario agudo), cirugía cardíaca, enfermedad cerebrovascular y

enfermedad tromboembólica venosa] y otras comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neuropatía periférica). También se recogió la historia previa de afectación del tejido conectivo, incluyendo el diagnóstico de estenosis del canal lumbar por tomografía computerizada o resonancia magnética, el diagnóstico de síndrome del túnel carpiano por estudio de conducción nerviosa, la intervención quirúrgica de la contractura de Dupuytren y el diagnóstico de tendinopatía del manguito rotador del hombro, del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial o del tendón cuadriceps por radiografía simple, ecografía o resonancia magnética.

Se registraron los datos referentes a la situación clínica del paciente (clase funcional NYHA y síntomas de angina de esfuerzo), a la exploración física [índice de masa corporal, tensión arterial, frecuencia cardíaca y signos de congestión sistémico-pulmonar (definidos por la presencia de edema de miembros inferiores, ingurgitación venosa yugular e hipofonesis o crepitantes húmedos a la auscultación pulmonar) y el tratamiento farmacológico.

En los casos de AC-AL se documentó la coexistencia de mieloma múltiple, el tipo de tratamiento antineoplásico establecido y si se llevó a cabo TPH. En la AC-ATTR recogimos la instauración de tratamiento específico con tafamidis.

4.3.2. Estudio genético

Se realizó secuenciación de la región codificante del gen de la TTR a todos los pacientes con AC-ATTR para la búsqueda de mutaciones. El ADN se extrajo de una muestra de sangre y fue amplificado utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. En los casos con AC-ATTRh se registró el tipo de mutación responsable.

4.3.3. Pruebas de laboratorio

Se obtuvieron los siguientes parámetros de laboratorio del primer análisis disponible tras el diagnóstico: urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, glucosa, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), hierro, ferritina, saturación de la transferrina, troponina I, creatina fosfoquinasa (CPK), NT-proBNP y proteinuria en orina de 24 horas. El cálculo del filtrado glomerular estimado se realizó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

4.3.4. Gammagrafía ósea

Se recogieron todas las gammagrafías óseas y el grado de captación cardiaca. En todos los casos el radiofármaco utilizado fue el ^{99m}TC -DPD. Se consideró el resultado positivo cuando el grado de captación cardiaca según el score de Perugini fue ≥ 2 (110).

4.3.5. Estudios histológicos

Se recogieron todos los informes de las biopsias cardiacas y extracardiacas realizadas. El diagnóstico de amiloidosis se estableció en los casos de positividad con la tinción de Rojo Congo y la adquisición posterior de una birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada. El subtipo de amiloide se caracterizó con la realización de técnicas inmunohistoquímicas, utilizando anticuerpos dirigidos contra la TTR, la cadena ligera lambda y la cadena ligera kappa. En algunos casos de resultado inmunohistoquímico dudoso, se llevó a cabo un análisis proteómico por espectrometría de masas.

4.3.6. Electrocardiograma

Se analizó el primer ECG disponible tras el diagnóstico de AC. Se registró el ritmo, excluyendo del análisis a los pacientes con estimulación ventricular por marcapasos (4). Se obtuvieron la duración del intervalo PR, del complejo QRS y del intervalo QTc corregido por la fórmula de Bazett (245), además de la presencia de algún bloqueo de rama (hemibloqueo de rama izquierda, bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo completo de rama derecha o bloqueo bifascicular). Se calcularon los índices de Cornell (246) y Sokolow-Lyon (247), así como el voltaje total del complejo QRS en las derivaciones precordiales y en las de los miembros (248). Recogimos la presencia de HVI (definida por un índice de Cornell >2 mV en mujeres y $>2,8$ mV en hombres o un índice de Sokolow-Lyon $\geq 3,5$ mV) (246, 247) y de algún patrón de pseudoinfarto (definido por la existencia de ondas Q patológicas en al menos 2 derivaciones consecutivas en ausencia de historia previa de infarto de miocardio), excluyendo en ambos casos a los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda (70). Se establecieron como criterios de bajos voltajes una amplitud total del complejo QRS $\leq 0,5$ mV en las derivaciones de los miembros y $\leq 1,0$ mV en las derivaciones precordiales (70), o un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV (249).

4.3.7. Imagen cardiaca

En el ETT se recogieron las mediciones según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (ASE) (250, 251). Además, se evaluaron el patrón de HVI según lo descrito con anterioridad (252), el patrón de flujo transmitral y la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, de *sparkling* (95) y de un grado igual o mayor a ligero de valvulopatía aórtica, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea o derrame pericárdico.

En los casos en los que se realizó RMC se recogieron la FEVI, el patrón de HVI (252), los grosores del septo interventricular, de la pared posterior y el máximo, la presencia de algún patrón de RTG y la descripción de dificultad para la anulación del miocardio o una cinética de gadolinio alterada (253).

4.3.8. Desenlaces clínicos

Se registraron la mortalidad y sus causas, el número de ingresos hospitalarios junto con el episodio que los motivó, las visitas a urgencias por IC que no implicaron ingreso hospitalario y la ocurrencia de otros eventos cardiovasculares definidos de igual modo que en el apartado de características basales.

4.4. TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado el carácter observacional y retrospectivo de esta investigación no se realizó una estimación previa del tamaño muestral, sino que ha venido dado por el reclutamiento de todos los pacientes que han cumplido los criterios de inclusión a lo largo del periodo de estudio.

Las variables categóricas se expresan como n (%), habiendo realizado la comparación entre grupos mediante el test de chi-cuadrado. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según su adecuación a la normalidad; su análisis se realizó mediante el test T-student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de su adecuación a la normalidad y del número de sujetos en cada grupo.

Se recogieron los desenlaces clínicos adversos hasta el fin de seguimiento en junio de 2019. En los pacientes que recibieron un TC, el seguimiento se censuró en la fecha de la

intervención. Las curvas de supervivencia de pacientes con AC-AL y AC-ATTR se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de rangos logarítmicos.

Se realizó un análisis exploratorio de posibles predictores de supervivencia mediante el modelo multivariante de regresión de Cox por “pasos hacia atrás”, con un criterio de salida “*p-out*” $<0,05$. En el paso inicial se incluyeron aquellas covariables que mostraban una asociación estadística con la supervivencia con un valor $p < 0,10$ en el análisis univariante. Se fijó un nivel de significación $p < 0,05$ para el resto de los contrastes. El análisis estadístico se realizó con los software SPSS 20 en su versión para Mac y Epidat 4.1.

RESULTADOS

5.1. PACIENTES

Entre 1998 y 2018, 199 pacientes fueron diagnosticados de AC. Tras la revisión de los criterios definidos por el protocolo diagnóstico se confirmaron 65 (61,9%) casos de AC-ATTR (61 ATTRwt, 4 ATTRh) y 40 (38,1%) de AC-AL (33 lambda, 7 kappa); estos individuos constituyeron la población del estudio. En total, 65 (61,9%) pacientes fueron diagnosticados en el periodo 2016-2018. Se realizó secuenciación del gen de la TTR en todos los pacientes con AC-ATTR, identificando las mutaciones Val30Met (p.Val50Met) (3 casos) y Glu89Lys (p.Glu109Lys) (1 caso). Entre los pacientes con AC-AL, 16 (40%) presentaban mieloma múltiple.

El diagnóstico de AC se realizó en el servicio de Cardiología en la mayoría de casos (66,6%), sobre todo de AC-ATTR (80%). El motivo clínico de valoración más frecuente fue la IC (55,2%). En 47 (44,8%) pacientes se había establecido previamente el diagnóstico de otra cardiopatía, siendo la más frecuente la miocardiopatía hipertrófica (Tabla 3).

Entre los pacientes con AC-ATTR, 48 (73,8%) fueron diagnosticados de forma no invasiva y 17 (26,2%) mediante estudio histológico [16 (94,1%) BEM y 1 (5,9%) biopsia de grasa subcutánea]. En 7 de los pacientes con diagnóstico invasivo se observó la coexistencia de un componente monoclonal en sangre y/o en orina, concluyéndose en todos los casos que se trataba de una GMSI.

El diagnóstico de AC-AL se estableció en base a los hallazgos de una BEM en 19 (47,5%) pacientes y de biopsias extracardiacas en 21 (52,5%).

	AC-AL (n=40)	AC-ATTR (n=65)	TOTAL (n=105)
Año de diagnóstico			
1998-2015	26 (65,0)	14 (21,5)	40 (38,1)
2016-2018	14 (35,0)	51 (78,5)	65 (61,9)
Servicio que realizó el diagnóstico			
Cardiología	18 (45,0)	52 (80,0)	70 (66,6)
Medicina Interna	7 (17,5)	12 (18,5)	19 (18,1)
Hematología	9 (22,5)	0 (0,0)	9 (8,6)
Otros	6 (15,0)	1 (1,5)	7 (6,7)
Motivo clínico de evaluación que llevó al diagnóstico			
Síntomas y/o signos de insuficiencia cardiaca	23 (57,5)	35 (53,8)	58 (55,2)
Diagnóstico diferencial de hipertrofia ventricular	7 (17,5)	16 (24,6)	23 (21,9)
Estudio de síncope y/o evento arritmico	1 (2,5)	6 (9,2)	7 (6,7)
Alteración en el electrocardiograma	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (1,9)
Dolor torácico	1 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,9)
Incidental	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (1,9)
Otros	8 (20,0)	2 (3,1)	10 (9,5)
Juicio clínico alternativo previo			
No	27 (67,5)	31 (47,7)	58 (55,2)
Sí	13 (32,5)	34 (52,3)	47 (44,8)
Miocardiopatía hipertrófica	6 (46,1)	10 (29,4)	16 (34,0)
Cardiopatía hipertensiva	5 (38,5)	9 (26,5)	14 (29,8)
Cardiopatía isquémica	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,3)
Cardiopatía valvular	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,3)
Miocardiopatía restrictiva	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (2,1)
IC con fracción de eyección preservada idiopática	1 (7,7)	8 (23,5)	9 (19,1)
IC con fracción de eyección reducida idiopática	0 (0,0)	3 (8,8)	3 (6,4)

Tabla 3. Vía de diagnóstico y juicio clínico alternativo previo al de amiloidosis cardiaca. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina. **IC:** insuficiencia cardiaca. Los datos se presentan como n (%).

5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

Las características clínicas basales de la cohorte se muestran en la Tabla 4. La edad media era de $74,4 \pm 10,7$ años, siendo significativamente mayor en el grupo AC-ATTR ($79,1 \pm 8,0$ años) que en el AC-AL ($66,9 \pm 10,4$ años) ($p < 0,001$). Veintiséis pacientes eran mujeres (24,8%), con mayor presencia relativa en la AC-AL (47,5%) que en la AC-ATTR (10,8%) ($p < 0,001$).

Se observó una mayor prevalencia de historia previa de FA o FLA en los pacientes con AC-ATTR (53,8%) que en aquellos con AC-AL (17,5%) ($p < 0,001$). La prevalencia de ingreso previo por IC fue del 44,8%, sin diferencias entre ambos grupos.

Al diagnóstico, los signos de congestión eran más frecuentes en el subtipo AC-AL (80%) que en el AC-ATTR (60%) ($p = 0,033$). Diecinueve (47,5%) pacientes con AC-AL y 25 (38,5%) con AC-ATTR se encontraban en clase funcional NYHA III-IV ($p = 0,36$).

Veintisiete (25,7%) pacientes presentaban como antecedente síndrome del túnel carpiano (22 casos de afectación bilateral), sin diferencias en relación con el subtipo de AC. El tiempo medio transcurrido desde su diagnóstico al de AC era de $6,9 \pm 5,2$ años. El grupo AC-ATTR mostraba con mayor frecuencia que el AC-AL historia previa de otras afecciones del tejido conectivo, como estenosis del canal lumbar (15,4% vs. 2,5%, $p = 0,036$), contractura de Dupuytren intervenida (9,2% vs. 0%, $p = 0,048$) y tendinopatía del manguito rotador del hombro (18,5% vs. 5%, $p = 0,049$). El diagnóstico de estas patologías precedió al de AC en $9,1 \pm 4,9$, $8,5 \pm 4,8$ y $5,6 \pm 5,4$ años, respectivamente.

	AC-AL (n=40)	AC-ATTR (n=65)	TOTAL (n=105)	Valor p
Edad (años)	66,9 ± 10,4	79,1 ± 8,0	74,4 ± 10,7	<0,0001
Sexo femenino	19 (47,5)	7 (10,8)	26 (24,8)	<0,0001
HISTORIA PREVIA				
Hipertensión arterial	17 (42,5)	36 (55,4)	53 (50,5)	0,20
Hipercolesterolemia	20 (50,0)	38 (58,5)	58 (55,2)	0,40
Diabetes Mellitus	8 (20,0)	17 (26,2)	25 (23,8)	0,47
Tabaquismo	13 (32,5)	23 (35,4)	36 (34,3)	0,76
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	20 (50,0)	27 (41,5)	47 (44,8)	0,40
Fibrilación o Flutter auricular	7 (17,5)	35 (53,8)	42 (40,0)	<0,0001
Arritmia ventricular	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,73
Síncope	3 (7,5)	14 (21,5)	17 (16,2)	0,58
Implante de marcapasos	1 (2,5)	7 (10,8)	8 (7,6)	0,12
Cardiopatía isquémica	7 (17,5)	7 (10,8)	14 (13,3)	0,32
Cirugía cardiaca	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,72
Enfermedad cerebrovascular	6 (15,0)	8 (12,3)	14 (13,3)	0,69
Evento tromboembólico venoso	2 (5,0)	2 (3,1)	4 (3,8)	0,62
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (5,0)	9 (13,8)	11 (10,5)	0,15
Neuropatía periférica	4 (10,0)	5 (7,7)	9 (8,6)	0,68
Síndrome del túnel carpiano	8 (20,0)	19 (29,2)	27 (25,7)	0,45
Estenosis del canal lumbar	1 (2,5)	10 (15,4)	11 (10,5)	0,036
Cirugía de la contractura de Dupuytren	0 (0,0)	6 (9,2)	6 (5,7)	0,048
Tendinopatía del manguito rotador del hombro	2 (5,0)	12 (18,5)	14 (13,3)	0,049
Tendinopatía de la porción larga bíceps proximal	0 (0,0)	3 (4,6)	3 (2,9)	0,17
Tendinopatía del cuadricipital	1 (2,5)	4 (6,2)	5 (4,8)	0,39
SITUACION CLÍNICA - SEMIOLOGÍA				
Clase funcional NYHA				0,36
I-II	21 (52,5)	40 (61,5)	61 (58,1)	
III-IV	19 (47,5)	25 (38,5)	44 (41,9)	
Angina de esfuerzo	3 (7,5)	1 (1,5)	4 (3,8)	0,12
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	26,7 ± 5,4	27,9 ± 3,3	27,4 ± 4,2	0,17
Tensión arterial sistólica (mmHg)	108 ± 17	122 ± 15	117 ± 17	<0,0001

Tensión arterial diastólica (mmHg)	65 ± 10	70 ± 10	68 ± 11	0,008
Frecuencia cardiaca (lpm)	79 ± 15	73 ± 13	75 ± 14	0,015
Signos de congestión	32 (80,0)	39 (60,0)	71 (67,6)	0,033
TRATAMIENTO MÉDICO				
Antiagregante	10 (25,0)	7 (10,8)	17 (16,2)	0,055
Anticoagulante	6 (15,0)	33 (51,6)	39 (37,5)	<0,0001
Diurético de asa	25 (62,5)	47 (72,3)	72 (68,6)	0,29
Diurético tiazídico	4 (10,0)	5 (7,7)	9 (8,6)	0,68
Betabloqueante	14 (35,0)	26 (40,0)	40 (38,1)	0,61
IECA	10 (25,0)	14 (21,5)	24 (22,9)	0,68
ARA-II	6 (15,0)	13 (20,0)	19 (18,1)	0,52
ARM	11 (27,5)	19 (29,2)	30 (28,6)	0,85
Calcioantagonista	1 (2,5)	9 (13,8)	10 (9,5)	0,054
Amiodarona	2 (5,0)	4 (6,2)	6 (5,7)	0,80
Digoxina	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,73
Ivabradina	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,20
Nitratos	1 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,9)	0,86
Hipolipemiente	16 (40,0)	35 (53,8)	51 (48,6)	0,17
Hipoglucemiante	6 (15,0)	14 (21,5)	20 (19,0)	0,41

Tabla 4. Características clínicas basales al diagnóstico de amiloidosis cardiaca. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina. **NYHA:** New York Heart Association. **IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. **ARA-II:** antagonista de los receptores de la angiotensina II. **ARM:** antagonista de los receptores de los mineralocorticoides. Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación estándar.

5.3. PRUEBAS DE LABORATORIO

En la Tabla 5 se detallan los resultados de las pruebas complementarias. Con respecto a los datos de laboratorio, destaca una mayor elevación de NT-proBNP plasmático (8319,1±7851,9 vs. 4586,8±5311,6 pg/mL, p=0,013), una mayor proteinuria de 24 horas

($2,5 \pm 3,9$ vs. $0,1 \pm 0,1$ g/24h, $p < 0,001$) y una menor albuminemia ($3,4 \pm 0,7$ vs. $4 \pm 0,5$ g/dL, $p < 0,001$) en los pacientes con AC-AL en comparación con los pacientes con AC-ATTR.

5.4. GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Se realizó gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -DPD a un total de 65 (61,9%) pacientes, 55 con AC-ATTR y 10 con AC-AL. En el grupo AC-ATTR todas las gammagrafías resultaron positivas (100%), siendo 5 de grado 2 y 50 de grado 3. De las 10 gammagrafías realizadas a pacientes con AC-AL, 3 (30%) fueron positivas (2 de grado 2 y 1 de grado 3) y 7 (70%) negativas (2 de grado 0 y 5 de grado 1).

5.5. ESTUDIOS HISTOLÓGICOS

Se realizó BEM en 35 (33,3%) pacientes, 16 con AC-ATTR y 19 con AC-AL, detectándose amiloide en todos los casos (100%).

En 23 pacientes con AC-ATTR se realizaron 30 biopsias extracardiacas para la búsqueda de amiloide (15 grasa abdominal, 5 médula ósea, 3 glándula salival, 3 aparato digestivo, 3 nervio periférico y 1 tendón cuadricipital). En el grupo AC-AL se realizaron, en 37 pacientes, 74 biopsias extracardiacas para búsqueda de amiloide (30 médula ósea, 20 grasa abdominal, 13 aparato digestivo, 9 riñón, 1 glándula salival y 1 nervio periférico). En 10 pacientes con AC-AL se realizó biopsia de médula ósea para estudio de la gammopatía monoclonal pero no se hizo tinción con Rojo Congo. En total, 6 (26,1%) pacientes con AC-ATTR y 29 (78,4%) con AC-AL presentaron positividad de alguna biopsia extracardiaca ($p < 0,001$).

5.6. ELECTROCARDIOGRAMA

Los pacientes con AC-AL y AC-ATTR mostraron diferencias relevantes respecto al ECG. Se objetivó FA o FLA en 29 (44,7%) pacientes con AC-ATTR; por el contrario, 36 (90%) pacientes con AC-AL se encontraban en ritmo sinusal.

El grupo AC-ATTR mostraba un intervalo PR más prolongado ($214,1 \pm 42,8$ vs. $186,6 \pm 38,5$ ms, $p=0,007$) y un complejo QRS más ancho ($113 \pm 25,1$ vs. $99,7 \pm 21,9$ ms, $p=0,008$) que el AC-AL. Las prevalencias de bloqueo aurículoventricular de 1^{er} grado (19% vs. 12%, $p=0,022$) y de algún bloqueo de rama (58,3% vs. 33,3%, $p=0,015$) fueron significativamente mayores en el grupo AC-ATTR.

Los pacientes con AC-AL mostraban con mayor frecuencia que aquellos con AC-ATTR bajos voltajes en las derivaciones frontales (76,9% vs. 50,8%, $p=0,01$) y en las precordiales (56,4% vs. 33,3%, $p=0,023$); sin embargo, la prevalencia de un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV fue similar entre ambos grupos (74,4% vs. 63,3%, $p=0,25$).

Se evidenció algún patrón de pseudoinfarto en 63 (68,5%) pacientes, siendo el septal el más frecuente y sin evidenciar diferencias significativas entre los dos subtipos de AC.

Diez (10,9%) pacientes presentaban HVI electrocardiográfica en base al índice de Cornell, pero ninguno en base al índice de Sokolow-Lyon.

5.7. IMAGEN CARDIACA

En el estudio ecocardiográfico la FEVI media de la cohorte era de $55,1 \pm 12,4\%$, siendo $<50\%$ en un 29,5% de los casos, sin diferencias significativas entre los pacientes con AC-AL y AC-ATTR.

El patrón de HVI más frecuente era el concéntrico (71,4%), seguido del septal asimétrico (20%) y el sigmoide (8,6%). Los pacientes con AC-ATTR mostraron un mayor grosor del septo interventricular ($18,7 \pm 4,1$ vs. $16,7 \pm 2,6$ mm, $p=0,005$) que los pacientes con AC-AL.

El grupo AC-AL presentaba una mayor prevalencia de derrame pericárdico (60% vs. 21,9%, $p=0,002$) y de fisiología restrictiva ventricular izquierda (47,4% vs. 14,5%, $p<0,001$) que el AC-ATTR.

Se realizó RMC en 47 (44,8%) pacientes. La FEVI media con esta técnica era de $57,8 \pm 12,6\%$, resultando significativamente más baja en la AC-ATTR que en la AC-AL ($54,3 \pm 13,6$ vs. $63,5 \pm 8,4\%$, $p=0,01$). El patrón de HVI más frecuente en el grupo AC-ATTR fue el septal asimétrico (44,8%), mientras que en el AC-AL lo fue el concéntrico (38,3%). El patrón de RTG se observó más frecuentemente entre los pacientes con AC-ATTR que entre aquellos con AC-AL (85,7% vs. 58,8%, $p=0,04$).

	AC-AL (n=65)	AC-ATTR (n=40)	TOTAL (n=105)	Valor p
LABORATORIO				
Urea (mg/dL)	75,3 ± 48,9	68,7 ± 34,9	71,2 ± 40,7	0,43
Creatinina (mg/dL)	1,5 ± 1,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,9	0,06
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	56,9 ± 24,1	59,0 ± 22,0	58,1 ± 22,8	0,65
Sodio (mEq/L)	138,4 ± 3,6	140,3 ± 3,1	139,6 ± 3,4	0,006
Potasio (mEq/L)	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,6	0,33
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 2,2	13,4 ± 1,8	12,8 ± 2,1	<0,0001
Hematocrito (%)	36,2 ± 6,5	40,8 ± 5,4	39,0 ± 6,3	<0,0001
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,1 ± 3,1	6,3 ± 2,0	6,6 ± 2,5	0,10
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	229,5 ± 105,3	178,4 ± 62,6	197,9 ± 84,8	0,002
Glucosa (mg/dL)	96,3 ± 21,0	99,2 ± 17,8	98,1 ± 19,0	0,45
Ácido úrico (mg/dL)	7,5 ± 2,8	7,6 ± 2,3	7,6 ± 2,5	0,90
Proteínas totales (g/dL)	5,8 ± 1,1	6,7 ± 0,7	6,4 ± 1,0	<0,0001
Albumina (g/dL)	3,4 ± 0,7	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,6	<0,0001
Colesterol (mg/dL)				
Total	190,1 ± 70,4	154,4 ± 37,4	168,0 ± 55,0	0,001
HDLc	45,2 ± 19,3	49,4 ± 16,6	48,0 ± 17,6	0,26
LDLc	124,5 ± 57,6	90,7 ± 26,6	102,5 ± 43,1	<0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	141,3 ± 100,0	92,0 ± 35,5	110,8 ± 71,5	<0,0001
Bilirrubina (mg/dL)	1,2 ± 1,6	1,0 ± 0,5	1,0 ± 1,1	0,36
Fosfatasa alcalina (UI/L)	336,6 ± 516,6	227,5 ± 145,6	269,1 ± 340,5	0,11
GOT (UI/L)	31,1 ± 23,5	27,6 ± 10,9	28,9 ± 16,8	0,30
GPT (UI/L)	27,6 ± 18,4	27,0 ± 17,6	27,2 ± 17,8	0,88
GGT (UI/L)	157,4 ± 339,0	115,7 ± 157,6	131,6 ± 242,5	0,39
LDH (UI/L)	450,3 ± 171,9	384,5 ± 100,9	410,8 ± 136,1	0,016
Hierro (µg/mL)	58,1 ± 29,2	61,9 ± 26,0	60,5 ± 27,1	0,50
Ferritina (ng/mL)	208,1 ± 214,7	168,7 ± 116,9	183,0 ± 159,3	0,25
Saturación de la transferrina (%)	19,4 ± 9,0	19,2 ± 8,2	19,3 ± 8,4	0,89
Troponina I (ng/mL) ^a	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,58
CPK (UI/L) ^b	69,7 ± 42,7	96,0 ± 66,5	86,8 ± 60,4	0,043
NT-proBNP (pg/mL) ^c	8319,1 ± 7851,9	4586,8 ± 5311,6	5800,9 ± 6447,2	0,013
Proteinuria en 24h (g/24h) ^d	2,5 ± 3,9	0,1 ± 0,1	1,1 ± 2,8	<0,0001

GAMMAGRAFÍA ^e				
Score de Perugini				<0,0001
Grados 0-1	7 (70,0)	0 (0,0)	7 (10,8)	
Grados 2-3	3 (30,0)	55 (100,0)	58 (89,2)	
ESTUDIOS HISTOLÓGICOS				
Biopsia endomiocárdica amiloide + ^f	19 (100,0)	16 (100,0)	35 (100,0)	
Alguna biopsia extracardiaca amiloide + ^g	29 (78,4)	6 (26,1)	35 (58,3)	<0,0001
ELECTROCARDIOGRAMA				
Ritmo				<0,0001
Sinusal	36 (90,0)	31 (47,7)	67 (63,8)	
Fibrilación auricular	3 (7,5)	25 (38,5)	28 (26,7)	
Flutter auricular	0 (0,0)	4 (6,2)	4 (3,8)	
Ritmo de marcapasos	1 (2,5)	5 (7,7)	6 (5,7)	
Intervalo PR (ms) ^h	186,6 ± 38,5	214,1 ± 42,8	199,3 ± 42,6	0,007
Bloqueo aurículoventricular de 1 ^{er} grado ^h	12 (33,3)	19 (61,3)	31 (46,3)	0,022
Complejo QRS (ms) ⁱ	99,7 ± 21,9	113,0 ± 25,1	107,8 ± 24,6	0,008
Bloqueo de rama ⁱ				0,015
No	26 (66,7)	25 (41,7)	51 (51,5)	
Bloqueo completo de rama izquierda	2 (5,1)	5 (8,3)	7 (7,1)	
Bloqueo completo de rama derecha	5 (12,8)	10 (16,7)	15 (15,2)	
Hemibloqueo de rama izquierda	5 (12,8)	14 (23,3)	19 (19,2)	
Bloqueo bifascicular	1 (2,6)	6 (10,0)	7 (7,1)	
Intervalo QT corregido (ms) ⁱ	464,0 ± 39,0	475,5 ± 32,4	471,0 ± 35,4	0,11
Índice de Cornell (mV) ⁱ	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	0,38
Índice de Sokolow-Lyon (mV) ⁱ	1,2 ± 0,6	1,25 ± 0,6	1,2 ± 0,6	0,68
Índice de Sokolow-Lyon ≤1,5 mV ⁱ	29 (74,4)	38 (63,3)	67 (67,7)	0,25
Bajos voltajes en derivaciones frontales ⁱ	30 (76,9)	30 (50,8)	60 (61,2)	0,01
Bajos voltajes en derivaciones precordiales ⁱ	22 (56,4)	20 (33,3)	42 (42,4)	0,023
Criterios de hipertrofia ventricular ^j				0,50
Cornell	5 (13,5)	5 (9,1)	10 (10,9)	
Sokolow-Lyon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Patrón de pseudoinfarto ^j	25 (67,6)	38 (69,1)	63 (68,5)	0,88
ECOCARDIOGRAMA				
FEVI (%)	57,7 ± 10,3	53,5 ± 13,4	55,1 ± 12,4	0,09
FEVI <50%	9 (22,5)	22 (33,8)	31 (29,5)	0,22
Alteraciones segmentarias contractilidad	6 (15,0)	8 (12,3)	14 (13,3)	0,69
Aspecto granular del miocardio (sparkling)	9 (22,5)	13 (20,0)	22 (20,9)	0,16
Patrón de hipertrofia ventricular izquierda				0,58
Concéntrico	30 (75,0)	45 (69,2)	75 (71,4)	
Septal asimétrico	8 (20,0)	13 (20,0)	21 (20,0)	
Sigmoides	2 (5,0)	7 (10,8)	9 (8,6)	
Grosor del septo interventricular (mm)	16,7 ± 2,6	18,7 ± 4,1	18,0 ± 3,7	0,005
Grosor de la pared posterior (mm)	15,6 ± 2,8	16,5 ± 3,5	16,1 ± 3,2	0,16
DTDVI (mm)	40,3 ± 6,2	43,8 ± 6,8	42,4 ± 6,8	0,01
DTSVI (mm)	27,0 ± 5,4	32,0 ± 7,3	30,0 ± 7,0	0,001
VTDVI biplano (ml) ^k	64,6 ± 14,4	84,6 ± 27,1	77,1 ± 25,1	<0,0001
VTSVI biplano (ml) ^k	27,2 ± 9,2	40,3 ± 21,9	35,4 ± 19,2	0,002
Patrón de flujo transmitral ^l				<0,0001
Normal	2 (5,3)	1 (1,6)	3 (3,0)	
Alteración relajación	5 (13,1)	10 (16,1)	15 (15,0)	
Pseudonormal	9 (23,7)	8 (12,9)	17 (17,0)	
Restrictivo	18 (47,4)	9 (14,5)	27 (27,0)	
No valorable	4 (10,5)	34 (54,9)	38 (38,0)	
Relación E/E ^m	17,9 ± 6,7	16,7 ± 10,9	17,2 ± 9,5	0,58
Diámetro de la aurícula izquierda (mm) ⁿ	42,6 ± 6,1	45,5 ± 8,0	44,4 ± 7,4	0,06
DTDVD (mm) ^o	36,1 ± 6,0	36,1 ± 6,2	36,1 ± 6,1	0,99
TAPSE (mm) ^p	15,6 ± 5,5	16,0 ± 4,6	15,8 ± 4,9	0,72
Estenosis aórtica ≥ ligera ^q	1 (2,5)	9 (14,1)	10 (9,6)	0,052
Insuficiencia aórtica ≥ ligera ^q	7 (17,5)	27 (42,2)	34 (32,7)	0,009
Insuficiencia mitral ≥ ligera ^q	26 (65,0)	45 (70,3)	71 (68,3)	0,57
Insuficiencia tricuspídea ≥ ligera ^q	29 (72,5)	37 (57,8)	66 (63,5)	0,13
Derrame pericárdico ^q	24 (60,0)	14 (21,9)	38 (36,5)	0,002
RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA				
FEVI (%) ^r	63,5 ± 8,4	54,3 ± 13,6	57,8 ± 12,6	0,01

FEVI <50% ^r	2 (11,1)	8 (27,6)	10 (21,3)	0,18
Patrón de hipertrofia ventricular izquierda ^r				0,26
Concéntrica	9 (50,0)	9 (31,0)	18 (38,3)	
Septal asimétrica	4 (22,2)	13 (44,8)	17 (36,2)	
Sigmoides	5 (27,8)	7 (24,2)	12 (25,5)	
Grosor del septo interventricular (mm) ^r	16,6 ± 2,8	20,0 ± 4,2	18,7 ± 4,0	0,004
Grosor de la pared posterior (mm) ^r	13,1 ± 3,4	14,8 ± 4,6	14,2 ± 4,2	0,19
Grosor máximo (mm) ^r	17,4 ± 3,3	21,2 ± 4,9	19,7 ± 4,7	0,006
Presencia de realce tardío ^s	10 (58,8)	24 (85,7)	34 (75,6)	0,04
Dificultad anulación o cinética alterada ^s	7 (41,2)	7 (25,0)	14 (31,1)	0,22

Tabla 5. Resultados de las pruebas complementarias realizadas en el momento del diagnóstico de amiloidosis cardiaca. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina. **HDLc:** lipoproteína de alta densidad. **LDLc:** lipoproteína de baja densidad. **GOT:** transaminasa glutámico oxalacética. **GPT:** transaminasa glutámico pirúvica. **GGT:** gamma glutamil transpeptidasa. **LDH:** lactato deshidrogenasa. **CPK:** creatina fosfoquinasa. **NT-proBNP:** propéptido natriurético cerebral N-terminal. **FEVI:** fracción de eyección ventricular izquierda. **DTDVI:** diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. **DTSVI:** diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. **VTDVI:** volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. **VTSVI:** volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. **DTDVD:** diámetro telediastólico del ventrículo derecho. **TAPSE:** excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo. Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación estándar.

Cálculos basados en los siguientes tamaños muestrales: ^an=76, ^bn=95, ^cn=83, ^dn=85, ^en=65, ^fn=35, ^gn=60, ^hn=67 (excluidos pacientes con fibrilación/flutter auricular o ritmo de marcapasos), ⁱn=99 (excluidos pacientes con ritmo de marcapasos), ^jn=92 (excluidos pacientes con ritmo de marcapasos o bloqueo completo de rama izquierda), ^kn=83, ^ln=100, ^mn=78, ⁿn=95, ^on=92, ^pn=94, ^qn=104, ^rn=47, ^sn=45.

5.8. DESENLACES CLÍNICOS

Durante una mediana de seguimiento de 13,7 meses (rango intercuartílico 5,8-28,6 meses), 49 (46,7%) pacientes fallecieron y 4 (3,8%) recibieron un TC. Dos pacientes (5%) con AC-AL recibieron un TPH y 31 (77,5%) recibieron tratamiento antineoplásico, con esquemas basados en bortezomib (n=21), melfalán (n=9) ó ambos (n=1); tres pacientes recibieron

tratamiento de segunda línea con lenalidomida y 1 con daratumumab. Fueron tratados con tafamidis 30 (46,1%) pacientes con AC-ATTR durante una mediana de 50 días (rango intercuartílico 30-75 días), en el marco de un protocolo de investigación iniciado en marzo de 2019.

La causa de muerte fue cardiovascular en 38 (86,4%) casos, incluyendo 23 exitus por IC refractaria, 11 muertes súbitas, 2 exitus por accidente cerebrovascular y 2 exitus por tromboembolismo pulmonar. Entre las causas no cardiovasculares, se contabilizaron 4 muertes por infección, 1 muerte por hemorragia digestiva y 1 muerte por insuficiencia renal. No se conoció la causa de muerte en 5 pacientes (Figura 16).

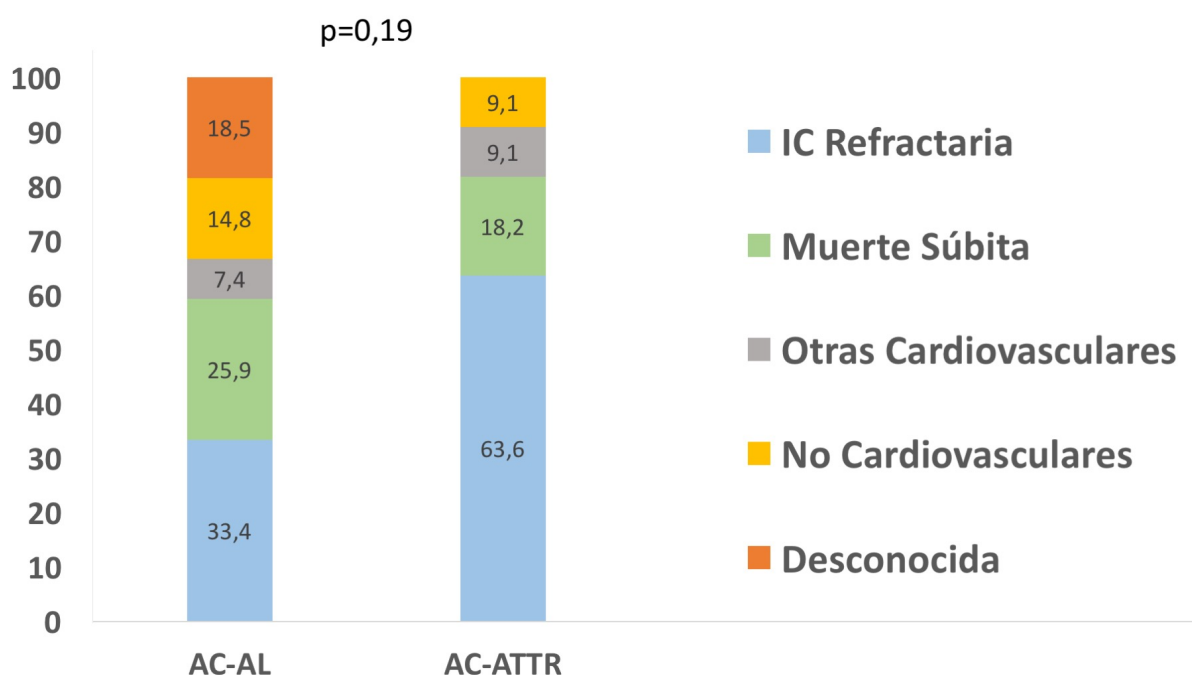


Figura 16. Causas de muerte en la cohorte. **Otras cardiovasculares:** 2 accidentes cerebrovasculares (1 AC-AL, 1 AC-ATTR), 2 tromboembolismos pulmonares (1 AC-AL, 1 AC-ATTR). **No cardiovasculares:** 4 infecciones (3 AC-AL, 1 AC-ATTR), 1 insuficiencia renal terminal (AC-AL), 1 hemorragia digestiva (AC-ATTR). **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina. **IC:** insuficiencia cardiaca.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 43,3%, 40,4% y 35,4%, respectivamente, en pacientes con AC-AL y de 85,1%, 57,3% y 31,4% en pacientes con AC-ATTR ($p=0,004$). Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 17.

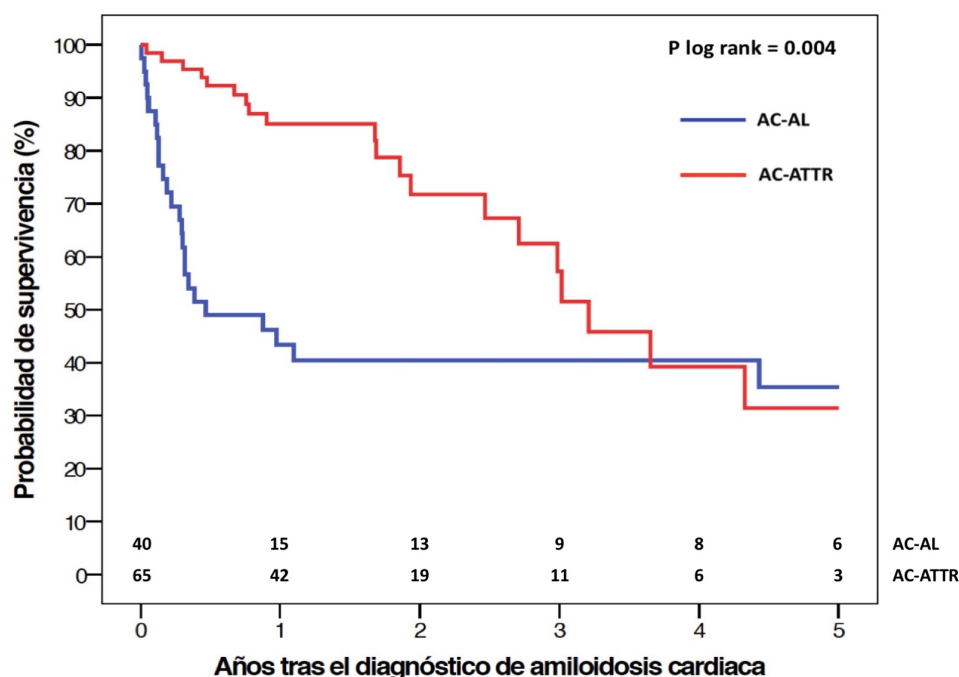


Figura 17. Curvas de supervivencia tras el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.

AC-AL: amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina.

La Tabla 6 muestra la tasa de incidencia de los principales desenlaces clínicos adversos. Los pacientes con AC-AL presentaron más hospitalizaciones (1155 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 904-1407) que los pacientes con AC-ATTR (814 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 658-995) (HR 1,42, IC95% 1,04-1,93; $p=0,021$), fundamentalmente a expensas de ingresos por causa no cardiovascular (AC-AL: 556 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 396-761; AC-ATTR: 223 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 146-326) (HR 2,50, IC95% 1,48-4,27; $p<0,0001$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos

con respecto a la incidencia de hospitalización por IC (AC-ATTR: 463 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 348-604; AC-AL: 342 episodios por 1000 pacientes-año, IC95% 219-509; HR 0,74, IC95% 0,44-1,22; $p=0,22$) ni con respecto a otros desenlaces clínicos adversos.

	AC-AL (n=40)		AC-ATTR (n=65)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa de incidencia (IC 95%)	N	Tasa de incidencia (IC 95%)		
Ingresos totales	81	1155,5 (903,9-1407,1)	95	813,7 (658,3-994,7)	1,42 (1,04-1,93)	0,021
Ingresos por IC	24	342,4 (219,4-509,4)	54	462,5 (347,5-603,5)	0,74 (0,44-1,22)	0,22
Ingresos CDV no IC	18	256,8 (152,2-405,8)	15	128,5 (71,9-211,9)	2,00 (0,95-4,26)	0,05
Ingresos no CDV	39	556,3 (395,6-760,5)	26	222,7 (145,5-326,3)	2,50 (1,48-4,27)	<0,0001
Urgencias por IC	12	171,2 (88,4-299,0)	17	145,6 (84,8-233,1)	1,18 (0,51-2,61)	0,66
FA/FLA	6	95,3 (35,0-207,4)	5	85,6 (31,4-186,3)	0,92 (0,23-3,80)	0,88
Arritmia no FA/FLA	7	99,9 (40,1-205,8)	6	51,4 (18,6-111,9)	1,9 (0,6-7,0)	0,24
Síncope	7	99,9 (40,1-205,7)	13	111,3 (59,3-190,4)	0,90 (0,30-2,42)	0,83
Implante de MP	2	28,6 (3,5-103,2)	7	66,2 (26,6-136,3)	0,43 (0,04-2,27)	0,31
CI	3	42,8 (8,8-125,1)	3	25,7 (5,3-75,1)	1,66 (0,22-12,43)	0,55
ECV	4	57,1 (15,5-146,1)	7	60,0 (24,1-123,5)	0,95 (0,20-3,74)	0,96
ETV	4	57,1 (15,5-146,1)	1	8,6 (0,2-47,7)	6,66 (0,66-328,08)	0,077

Tabla 6. Tasa de incidencia de los principales desenlaces clínicos adversos. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **AC-ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtirretina. **HR:** hazard ratio. **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%. **IC:** insuficiencia cardiaca. **CDV:** cardiovascular. **FA:** fibrilación auricular. **FLA:** flutter auricular. **MP:** marcapasos. **CI:** cardiopatía isquémica. **ECV:** enfermedad cerebrovascular. **ETV:** evento tromboembólico venoso. Las tasas de incidencia se presentan como número de episodios por 1000 pacientes-año.

El análisis multivariable por regresión de Cox identificó como predictores independientes de mortalidad el subtipo AC-AL, el antecedente de ingreso por IC y una clase funcional NYHA III-IV; el tratamiento betabloqueante se asoció con una mayor supervivencia (Tabla 7).

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR no ajustado (IC 95%)	Valor p	HR ajustado (IC 95%)	Valor p
Subtipo AC-AL	2,17 (1,20-3,85)	0,01	3,41 (1,45-8,06)	0,005
Edad (años)	0,97 (0,95-1,00)	0,048	-	-
Ingreso previo por IC	3,35 (1,81-6,20)	<0,0001	4,25 (1,63-11,09)	0,003
Clase funcional NYHA III-IV	2,45 (1,37-4,38)	0,002	2,76 (1,09-7,03)	0,033
Tensión arterial sistólica (mmHg)	0,98 (0,96-1,00)	0,055	-	-
Datos semiológicos de congestión	2,02 (1,03-3,97)	0,042	-	-
Tratamiento con betabloqueante	0,54 (0,28-1,05)	0,068	0,23 (0,09-0,59)	0,002
Hemoglobina (g/dL)	0,83 (0,71-0,97)	0,017	-	-
Creatinina (mg/dL)	1,61 (1,21-2,15)	0,001	-	-
Bilirrubina (mg/dL)	1,24 (1,00-1,53)	0,045	-	-
NT-proBNP (pg/mL)	1,06 (1,01-1,11)	0,009	-	-
TAPSE <15 mm	2,40 (1,35-4,27)	0,003	-	-

TABLA 7. Factores asociados con el riesgo de muerte por cualquier causa o trasplante cardiaco en 105 pacientes con amiloidosis cardiaca: análisis por regresión de Cox univariable y multivariable. **HR:** hazard ratio. **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%. **AC-AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. **IC:** insuficiencia cardiaca. **NYHA:** New York Heart Association. **NT-proBNP:** propéptido natriurético tipo B N-terminal. **TAPSE:** excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo.

DISCUSIÓN

6.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

En este trabajo se realizó una descripción detallada de las características clínicas y los hallazgos de las pruebas complementarias, así como un análisis de la incidencia de eventos adversos y de la supervivencia, de todos los pacientes diagnosticados de AC-AL y AC-ATTR en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña entre los años 1998 y 2018.

A lo largo de un periodo de 20 años, fueron identificados en nuestro centro un total de 105 casos de AC. El hecho de que más de la mitad de ellos se concentraron en los últimos dos años, sugiere que la baja tasa de diagnóstico anual (5,25 casos /año) es debida a una significativa infradetección de la enfermedad que posteriormente se analizará.

Según los datos aportados por este estudio, el estereotipo de paciente en el que se debe plantear el diagnóstico de AC – sin tener en cuenta el subtipo – sería un varón en la 7ª-8ª década de la vida, sintomático por IC con FEVI preservada y con una hipertrofia ventricular concéntrica por ecocardiografía que se acompaña de un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV o de algún patrón de pseudoinfarto en el ECG. Sin embargo, sus resultados también inciden en que no ha de limitarse la sospecha de esta entidad a los individuos con el fenotipo más clásico, ya que algunos de los rasgos considerados más característicos fueron poco observados – como los criterios de bajos voltajes en el ECG o el *sparkling* en el ETT – y otros tradicionalmente no asociados con la enfermedad resultaron ser bastante prevalentes – como la FEVI reducida o los patrones asimétricos de hipertrofia ventricular –.

Nuestro trabajo corrobora que la AC es una entidad con un pobre pronóstico vital, siendo la supervivencia media en la AC-AL inferior a 6 meses y en la AC-ATTR algo superior a 3 años. Además precisamente de los que padecían el subtipo AC-AL, los pacientes en clase funcional NYHA III-IV al diagnóstico de la enfermedad y los que habían presentando al menos

un ingreso hospitalario por IC con anterioridad tuvieron una mayor mortalidad. Por el contrario, el grupo de pacientes que se encontraba bajo tratamiento betabloqueante en el momento de ser diagnosticados de AC experimentó una mayor supervivencia.

6.2. PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

El diagnóstico de AC se fundamenta en una sospecha dirigida que surge del reconocimiento de hallazgos clínicos característicos en un paciente con hipertrofia ventricular. A pesar del protagonismo que ha adquirido en los últimos años por los avances que se han producido en relación con su detección y tratamiento, lo que ha conseguido despertar el interés entre buena parte de los profesionales, todavía pueden identificarse áreas de mejora en el manejo clínico de esta enfermedad como refleja la elevada prevalencia de juicios clínicos alternativos. Al igual que en otras series previamente publicadas (4), la miocardiopatía hipertrófica y la cardiopatía hipertensiva fueron los más comunes en este estudio, seguidos de la IC con FEVI preservada idiopática. Estos resultados no resultan inesperados, dado que quizá sean las cardiopatías con una mayor similitud fenotípica con la entidad que nos ocupa. El hecho de que la presentación clínica de un paciente con AC sea con frecuencia atribuida a otras etiologías, es sin lugar a dudas la razón principal que explica los importantes retrasos que se producen en el diagnóstico de esta patología, situándose en torno a los 7 meses para la AC-AL y cerca de los 3 años para la AC-ATTR (6). Si bien la demora en la detección de cualquier enfermedad resulta trascendente, en la AC lo es de un modo especial dado el mal pronóstico vital que presenta tanto a corto como a medio plazo.

La experiencia vivida en nuestro centro hospitalario con la puesta en marcha en 2016 de un protocolo específico para el despistaje de AC (20), sirve de ejemplo para ilustrar la

relevancia y necesidad de una atención dedicada a esta patología. En él, se exponen en primer lugar los criterios que permiten establecer una sospecha clínica razonable de la enfermedad y el conjunto de pruebas complementarias a realizar. Posteriormente, en función de los resultados obtenidos, se recomienda la valoración de los pacientes en unidades clínicas especializadas para la realización de estudios adicionales que llevarán a establecer finalmente el diagnóstico de AC y de su subtipo. La utilización de este protocolo en la práctica habitual conllevó un incremento notable del número de casos detectados, correspondiendo más de la mitad de la cohorte de este trabajo a pacientes diagnosticados tras su implementación. De éstos, aproximadamente tres cuartas partes tenían la forma AC-ATTR; este hallazgo se justifica por la inclusión en nuestro algoritmo del que permite el diagnóstico no invasivo de esta entidad y evita, por tanto, la realización de estudios más cruentos (118).

El motivo clínico de valoración más frecuente en los pacientes de nuestra población fue la presencia de síntomas y/o signos de IC. Ésta es, sin embargo, mucho menos común en otras patologías que también cursan con hipertrofia ventricular – como la miocardiopatía hipertrófica –, por lo que su existencia en este contexto debe llevarnos a sospechar el diagnóstico de AC (254). Otro dato que refuerza la importancia de esta asociación es el aportado por un estudio español en el que se observó una prevalencia de AC-ATTR del 13,3% entre los pacientes que habían sido hospitalizados por IC con FEVI preservada (33). A la IC le siguió como segundo motivo clínico de valoración más frecuente la presencia de hipertrofia ventricular asintomática detectada por ecocardiografía, lo que apoya la necesidad de incluir siempre a la AC en el diagnóstico diferencial de este hallazgo.

Para la interpretación de algunos de los resultados obtenidos hay que tener en cuenta que la mayor parte de los casos incluidos en el grupo AC-ATTR era del tipo *wild-type*. Esta

forma – de mecanismo fisiopatológico no bien conocido – se encuentra claramente relacionada con la edad, no resultando por tanto extraño que los pacientes con AC-ATTR fuesen mayores que aquellos con AC-AL. Por otro lado, la representatividad del sexo femenino en la AC-AL supuso casi la mitad de los casos, mientras que en la AC-ATTR únicamente alcanzó el 10,8%. Este resultado continúa en la línea de los que sustentan que la AC-ATTRwt es una enfermedad con un claro predominio en varones, con porcentajes de afectación en mujeres que varían entre el 2,5 y el 18,5% (4, 5, 232, 233).

La población del estudio resultó ser bastante homogénea en cuanto a los antecedentes cardiovasculares recogidos. Únicamente se observó una mayor prevalencia en el grupo AC-ATTR de historia previa de arritmias auriculares, fundamentalmente FA. De nuevo la edad más avanzada de estos pacientes justifica esta observación, ya que es conocido que esta taquiarritmia se relaciona de manera directa con el envejecimiento (255). Otros autores también han descrito una mayor frecuencia de estas alteraciones en pacientes con AC-ATTR – sobre todo de la forma *wild-type* – que en pacientes con AC-AL u otras cardiopatías (39, 232, 244).

El depósito de amiloide en el tejido conectivo – ligamentos, tendones y fascias – es frecuente en pacientes con AC, especialmente del subtipo AC-ATTRwt, y provoca manifestaciones clínicas características que deben llevar a la sospecha diagnóstica (256). El síndrome del túnel carpiano – consecuencia de la infiltración amiloidea del ligamento transversal del carpo y de las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos –, ha sido descrito ampliamente en la literatura (35, 52, 53) y se considera una *red flag* de la enfermedad. Esta alteración es frecuentemente bilateral y suele preceder en varios años – 7 de media en nuestra serie – al diagnóstico de la afectación cardiaca (257-259). Sperry BW et al. (257) han

descrito que un 10,2% de los casos de síndrome del túnel carpiano idiopático intervenido se debían en realidad al depósito de amiloide, mientras que otro estudio reciente (260) otorga un riesgo de diagnóstico futuro de amiloidosis 12 veces mayor a los pacientes sometidos a esta cirugía en comparación con el resto de la población. De forma más esporádica se han descrito también casos de infiltración amiloidea de la polea A1 de los tendones flexores de la mano – origen del dedo en resorte – (261), el manguito rotador del hombro (57), el ligamento amarillo – causante de estenosis de canal lumbar – (58) o el tendón cuadriceps (59). Es plausible pensar que la rotura del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial, cuya expresión clínica es el signo de Popeye (55, 56), o la contractura de Dupuytren también puedan deberse en estos pacientes a patología infiltrativa. Más de un tercio de nuestra cohorte presentaba historia previa de patología del tejido conectivo diferente al síndrome del túnel carpiano que antecedía entre 4 y 10 años a la detección de la AC; además, la prevalencia de estas alteraciones era significativamente mayor en el subgrupo con AC-ATTR. Estos resultados sugieren que estas manifestaciones pueden ser, al igual que el síndrome del túnel carpiano, un signo característico y precoz de la enfermedad.

6.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque la gran mayoría de los casos de AC-ATTR pueden ser identificados de forma no invasiva, en algunas situaciones – como por ejemplo la coexistencia de una GMSI – resulta imprescindible llevar a cabo estudios histológicos. En base a los datos aportados por estudios previos (121), sabemos que la sensibilidad de las biopsias extracardiacas en esta patología es significativamente baja; este trabajo no supone una excepción, habiendo encontrado una sensibilidad para este tipo de muestras de tan solo el 26,1%. Por ello, podemos concluir que

la búsqueda en la AC-ATTR del amiloide en otras localizaciones distintas al corazón presenta una baja rentabilidad diagnóstica y que su realización únicamente puede contribuir a retrasar la detección de la enfermedad. Por el contrario, entre los pacientes con AC-AL las biopsias extracardiacas alcanzaron un 78,4% de positividad, lo que las convierte en una alternativa válida a un procedimiento más invasivo como la BEM.

El ECG es una prueba fundamental para orientar la sospecha diagnóstica de AC. En nuestra serie y al igual que en otros trabajos (70, 77), los dos hallazgos electrocardiográficos más frecuentes fueron el patrón de pseudoinfarto y la presencia de un índice de Sokolow-Lyon $<1,5$ mV, observándose ambos en más de dos tercios de los casos de AC sin diferencias entre los dos subtipos de la enfermedad. Este estudio confirma, además, que el patrón clásico de bajos voltajes, aunque característico, únicamente está presente en algo más de la mitad de los pacientes con AC, con un claro predominio en el subtipo AC-AL (262). Por último, aunque en el grupo AC-ATTR observamos una duración significativamente mayor del intervalo PR y del complejo QRS que en el AC-AL, resultados contradictorios publicados por otros autores impiden establecer una conclusión clara respecto a ambos hallazgos (70, 77, 232, 262). En nuestra opinión, la mayor prevalencia del índice de Sokolow-Lyon $<1,5$ mV y del patrón de pseudoinfarto en ambas formas de AC hace que deban ser considerados los parámetros electrocardiográficos con mayor rentabilidad diagnóstica y, por tanto, los que de forma obligada siempre debamos buscar ante un paciente con otros datos clínicos sugestivos de la esta entidad.

Tradicionalmente se ha considerado la AC como una cardiopatía caracterizada por HVI con patrón concéntrico, disfunción diastólica y preservación de la FEVI. Sin embargo, cerca de un tercio de nuestros pacientes presentaban una FEVI $<50\%$ en el momento del diagnóstico.

Un trabajo (244) sugirió que la presencia de una FEVI reducida es más frecuente en la AC-ATTR que en la AC-AL; en nuestra cohorte, hemos observado un resultado similar en el subgrupo que se estudió mediante RMC, sin diferencias entre los dos subtipos con respecto a la FEVI medida mediante ecocardiografía. De forma similar a lo descrito por otros autores (4, 102), y dependiendo de la técnica de imagen empleada, entre el 30% y el 60% de nuestros pacientes presentaban HVI con distribución septal asimétrica o sigmoide; estos patrones, considerados tradicionalmente atípicos o poco sugestivos de AC, resultaron más frecuentes en pacientes con AC-ATTR que en pacientes con AC-AL. Por último, el subtipo AC-ATTR se caracterizó, en general, por una mayor expresividad en las pruebas de imagen, con mayor grosor miocárdico, mayor dilatación auricular izquierda y mayor prevalencia de patrones de RTG. Por el contrario, la presencia de derrame pericárdico – generalmente de grado ligero – y de un patrón de flujo transmitral de fisiología restrictiva fue especialmente frecuente en los pacientes con AC-AL.

6.4. SUPERVIVENCIA Y PREDICTORES PRONÓSTICOS

La AC es una entidad con un pronóstico sombrío, especialmente el subtipo AC-AL (6, 77, 232, 243, 244), y nuestra serie no constituye una excepción. Los pacientes con AC-AL presentaron una supervivencia media inferior a 6 meses, mientras que la supervivencia media de los pacientes con AC-ATTR fue algo superior a 3 años. La mayoría de los fallecimientos se debieron a causas cardiovasculares, siendo con gran diferencia la más frecuente la IC refractaria; es conocido que, pese al carácter multisistémico de esta patología, la afectación cardiovascular es el principal determinante de su pronóstico adverso (164, 218, 219).

Los pobres resultados de supervivencia observados son atribuibles, en primer lugar, al evolucionado estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una alta

prevalencia de hospitalización previa por IC, clase funcional avanzada y niveles elevados de biomarcadores séricos. Además, esta cohorte histórica comprende una época en la que apenas existían alternativas terapéuticas eficaces para los pacientes con AC. El tafamidis, fármaco con beneficio pronóstico en la AC-ATTR (190), únicamente se ha empleado en nuestro centro desde marzo de 2019 en el marco de un protocolo de investigación. Por otro lado, si bien la mayoría de los pacientes con AC-AL recibieron tratamiento antineoplásico, el empleo de otras terapias como el TPH y el TC fue minoritario. En este sentido, cabe destacar que, aunque la mortalidad del grupo AC-AL fue extraordinariamente elevada durante el primer año (56%), los pacientes que pudieron superar este periodo mostraron una aceptable supervivencia a medio plazo, tendiendo a igualarse a la de los pacientes con AC-ATTR. Este resultado podría reflejar la selección de un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico como consecuencia de una respuesta positiva al tratamiento específico de la enfermedad (263).

Los pacientes con AC presentan, además de una reducida expectativa vital, una importante morbilidad. La incidencia de ingresos hospitalarios por descompensación de IC fue cuantitativamente mayor en nuestra cohorte que la descrita en pacientes con IC de otras etiologías (264, 265). La carga de hospitalizaciones de causa no cardiovascular fue especialmente elevada en pacientes con AC-AL como consecuencia de complicaciones relacionadas con el carácter sistémico de la enfermedad (p.ej. infecciones, toxicidad del tratamiento o insuficiencia renal). Resulta, por último, especialmente llamativa la elevada proporción de pacientes con AC y enfermedad cerebrovascular, tanto prevalente como incidente, que ponemos en relación con su conocido alto riesgo tromboembólico (40, 42, 143).

El análisis multivariante permitió identificar tres predictores independientes de un mayor riesgo de muerte en los pacientes con AC, incluyendo el subtipo AC-AL, el antecedente

de hospitalización por IC y la clase funcional NYHA III-IV; estos resultados son muy similares a los de la otra gran serie nacional de pacientes con esta enfermedad (6), en la que además del sexo femenino, también la forma AC-AL y la clase funcional NYHA III-IV resultaron ser determinantes independientes del pronóstico. Por el contrario, en nuestro estudio el tratamiento con fármacos betabloqueantes se asoció de forma independiente a una mayor supervivencia. Este hallazgo resulta sorprendente ya que, si bien no existen estudios que hayan abordado el posible efecto del tratamiento neurohormonal en pacientes con AC, la opinión más extendida es que deben de usarse con cautela por los potenciales efectos deletéreos que puede conllevar la bradicardia, sobre todo en pacientes con fisiología restrictiva avanzada (22). Creemos necesarios futuros estudios, con un diseño dirigido, para abordar de forma apropiada estas hipótesis.

6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio presenta algunas limitaciones que debemos tener en cuenta. En primer lugar, su naturaleza observacional y retrospectiva condiciona la posibilidad de sesgos típicos de información, selección y confusión. Por ello, muchos de los resultados obtenidos han de considerarse válidos únicamente para el planteamiento de hipótesis que lleven a nuevas investigaciones con un diseño específicamente dirigido.

Además, se han incluido pacientes con AC de un solo centro hospitalario en el que se aplica un protocolo local para el manejo de la enfermedad; esta circunstancia impide garantizar su validez externa y puede no hacer extrapolables a otras poblaciones sus conclusiones.

También cabe destacar que el trabajo aborda una cohorte histórica de casos detectados a lo largo de un periodo temporal muy amplio; dados los rápidos avances en el diagnóstico y tratamiento de la AC, es posible que exista una cierta heterogeneidad en el perfil clínico y el pronóstico de los individuos estudiados.

Por último, el pequeño tamaño muestral indudablemente condiciona el modelo multivariable dirigido a identificar predictores pronósticos en los pacientes con AC; si bien puede afirmarse con cierta seguridad que las variables seleccionadas presentan una asociación significativa e independiente con la supervivencia, no puede descartarse la incapacidad de este tipo de modelos para detectar otros predictores clínicos relevantes. No obstante, es pertinente reseñar que esta serie es la segunda mayor de nuestro país tras la publicada muy recientemente por López-Sainz et al. (6).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En el periodo 1998-2018 fueron diagnosticados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña 105 casos de AC, 65 AC-ATTR y 40 AC-AL. En los últimos dos años fueron detectados más de la mitad de los pacientes, hecho al que pudo haber contribuido la puesta en marcha en 2016 de un protocolo específico para el despistaje de la enfermedad.
2. La posibilidad de un diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de esta patología. En nuestra serie, un 73,8% de los casos fueron detectados de este modo.
3. La manifestación clínica que motivó con mayor frecuencia la primera valoración de los pacientes con AC fue la IC. En un elevado porcentaje de casos se produjo una demora diagnóstica por el establecimiento de juicios clínicos alternativos, principalmente de cardiopatías que al igual que la AC cursan con HVI.
4. Este trabajo aporta la conveniencia de abandonar algunos conceptos asociados de forma inherente a la AC, como la afectación exclusiva de la AC-ATTR a los varones (un 10,8% eran mujeres), la utilidad diagnóstica de los bajos voltajes del complejo QRS en el ECG (solo presentes en la mitad de la cohorte) o el característico patrón de HVI concéntrica con FEVI preservada por ETT (casi un tercio presentaban otros patrones de HVI y otro tanto una FEVI <50%).
5. Nuestros resultados sugieren la existencia de una significativa asociación entre la AC-ATTR y la afectación de distintos tejidos conectivos. Además de la ya conocida con el síndrome del túnel carpiano, hemos observado una alta prevalencia de antecedentes

de estenosis del canal lumbar, tendinopatía del manguito rotador del hombro y cirugía de la contractura de Dupuytren.

6. Aunque presentaron algunas similitudes, los dos tipos más frecuentes de AC difirieron notablemente en cuanto a los hallazgos de las diferentes pruebas complementarias:
 - i. Todas las gammagrafías óseas realizadas en pacientes con AC-ATTR resultaron positivas; en la AC-AL únicamente se observó un 30% de positividad con esta prueba.
 - ii. Las biopsias extracardiacas mostraron una mayor rentabilidad para la detección de depósitos de amiloide en la AC-AL que en la AC-ATTR.
 - iii. La presencia de FA o FLA y los trastornos de la conducción en el ECG fueron más frecuentes en la AC-ATTR; los criterios clásicos de bajos voltajes fueron más observados en la AC-AL.
 - iv. En las pruebas de imagen cardíaca, la AC-ATTR se caracterizó por mayor engrosamiento ventricular y mayor prevalencia de RTG, mientras que la AC-AL lo hizo por mayor frecuencia de flujo transmitral restrictivo y derrame pericárdico.
7. La supervivencia media tras el diagnóstico de los pacientes con AC-AL fue inferior a 6 meses, mientras que la de aquellos con AC-ATTR fue algo superior a 3 años; la mayoría de los fallecimientos fueron debidos a causas cardiovasculares.

8. El análisis multivariable identificó el antecedente de hospitalización por IC, el subtipo AC-AL y la clase funcional NYHA III-IV como predictores independientes de un mayor riesgo de mortalidad; por el contrario, el tratamiento betabloqueante se asoció de manera independiente con una mayor supervivencia.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

8.1. TABLAS

TABLA 1. Clasificación de los 36 tipos de amiloidosis descritos en humanos teniendo en cuenta la proteína precursora..... 25

TABLA 2. Sistemas de estadificación utilizados en la amiloidosis AL y en la AC-ATTR.....77

TABLA 3. Vía de diagnóstico y juicio clínico alternativo previo al de amiloidosis cardíaca... 102

TABLA 4. Características clínicas basales al diagnóstico de amiloidosis cardíaca 104

TABLA 5. Resultados de las pruebas complementarias realizadas en el momento del diagnóstico de amiloidosis cardíaca 109

TABLA 6. Tasa de incidencia de los principales desenlaces clínicos adversos..... 115

TABLA 7. Factores asociados con el riesgo de muerte por cualquier causa o trasplante cardíaco en 105 pacientes con amiloidosis cardíaca: análisis de regresión de Cox univariable y multivariable. 116

8.2. FIGURAS

FIGURA 1. Biopsias de tejido miocárdico que muestran el aspecto del amiloide con diferentes técnicas	24
FIGURA 2. Distribución geográfica de las principales mutaciones del gen de la transtirretina relacionadas con el desarrollo de amiloidosis por transtirretina hereditaria.	29
FIGURA 3. Corazón de un paciente con amiloidosis cardiaca en el que puede observarse un llamativo engrosamiento biventricular	33
FIGURA 4. Manifestaciones sistémicas en la amiloidosis cardiaca.	36
FIGURA 5. Electrocardiograma de 12 derivaciones de un paciente con amiloidosis cardiaca por transtirretina <i>wild-type</i> en el que puede observarse un patrón de pseudoinfarto anteroseptal (V1-V4) y un bloqueo aurículoventricular de 1 ^{er} grado..	41
FIGURA 6. Mapa polar en ojo de buey que muestra un strain longitudinal global con patrón de preservación apical relativa o de <i>cherry on top</i> en un paciente con amiloidosis cardiaca por transtirretina <i>wild-type</i>	43
FIGURA 7. Anulación del miocardio en el paso previo al pool sanguíneo con la secuencia <i>T1-scout</i> en la amiloidosis cardiaca y la respuesta inversa en un corazón sin amiloidosis	45
FIGURA 8. Caracterización tisular en la amiloidosis cardiaca con técnicas de resonancia magnética.....	46
FIGURA 9. Se presentan los 4 grados del score de Perugini, utilizado para interpretar una gammagrafía realizada con un derivado fosfato marcado.....	48
FIGURA 10. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de amiloidosis cardiaca.....	53

FIGURA 11. Supervivencia de los receptores de trasplante cardiaco por amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras y por transtirretina hereditaria en comparación con la supervivencia de trasplantados por otras causas en las eras 2002-2007 y 2008-2017	60
FIGURA 12. Proceso de amiloidogénesis en la amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras y dianas terapéuticas	62
FIGURA 13. Proceso de amiloidogénesis en la amiloidosis cardiaca por transtirretina y dianas terapéuticas..	65
FIGURA 14. Resultado del análisis de supervivencia global y libre de hospitalizaciones de causa cardiovascular en el ensayo clínico ATTR-ACT	67
FIGURA 15. Supervivencia según subtipo de amiloidosis cardiaca.	73
FIGURA 16. Causas de muerte en la cohorte	113
FIGURA 17. Curvas de supervivencia tras el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.	114

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-9.
2. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
4. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1895-904.
5. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
6. López-Sainz A, Hernández-Hernández A, González-López E, Domínguez F, Restrepo-Córdoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardiaca en un centro español de referencia. *Rev Esp Cardiol*. doi.10.1016/j.recesp.2019.12.017. Epub ahead of print.
7. Glenner GG, Ein D, Eanes ED, Bladen HA, Terry W, Page DL. Creation of "amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro. *Science*. 1971;174(4010):712-4.
8. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol*. 2001;114:529.
9. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.

10. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(1):143-56.
11. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114(24):4957-9.
12. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-9.
13. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C, et al. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):797-808.
14. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
15. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-24.
16. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-53.
17. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-32.
18. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:54.
19. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013;121(26):5124-30.

20. Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca?. Un enfoque práctico para el diagnóstico. *Cardiocyte*. 2017;52:27-34.
21. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
22. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
23. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
24. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344(1-2):121-8.
25. Den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-9.
26. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76.
27. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10(3):160-84.

28. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Pova do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet.* 1995;60(6):512-21.
29. Ohmori H, Ando Y, Makita Y, Onouchi Y, Nakajima T, Saraiva MJ, et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet.* 2004;41(4):e51.
30. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med.* 1997;336(7):466-73.
31. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med.* 2015;372(1):21-9.
32. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20.
33. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Moral FJdH-d, Cobo-Marcos M. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.
34. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2879-87.

35. Gioeva Z, Urban P, Meliss RR, Haag J, Axmann HD, Siebert F, et al. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid*. 2013;20(1):1-6.
36. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):343-50.
37. Wright JR, Calkins E. Amyloid in the aged heart: frequency and clinical significance. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23(3):97-103.
38. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22(3):147-55.
39. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
40. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):589-97.
41. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995;74(5):541-4.
42. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-6.
43. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60.

44. Sperry BW, Jones BM, Vranian MN, Hanna M, Jaber WA. Recognizing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: Impact on Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):904-6.
45. Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol*. 1979;44(3):413-7.
46. Miani D, Rocco M, Alberti E, Spedicato L, Fioretti PM. Amyloidosis of epicardial and intramural coronary arteries as an unusual cause of myocardial infarction and refractory angina pectoris. *Ital Heart J*. 2002;3(8):479-82.
47. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80(9):1242-5.
48. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 2016;214:477-81.
49. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1098-105.
50. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
51. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
52. Kyle RA, Eilers SG, Linscheid RL, Gaffey TA. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Natural history of 124 cases. *Am J Clin Pathol*. 1989;91(4):393-7.

53. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57.
54. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63.
55. per HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962-3.
56. Barge-Caballero G, Gargallo-Fernandez P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. Popeye's sign, heart disease, and amyloidosis. *Lancet*. 2019;393(10173):e32.
57. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-64.
58. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-7.
59. Barge-Caballero G, Lopez-Bargiela P, Pombo-Otero J, Pardo-Martinez P. Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). *Eur Heart J*. 2019;40(16):1307.
60. Guerreiro de Moura CG, Pinto de Souza S. Images in clinical medicine. "Shoulder pad" sign. *N Engl J Med*. 2004;351(25):e23.
61. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75(3):408-27.

62. Graziani MS, Merlini G. Serum free light chain analysis in the diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(1):55-66.
63. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010;375(9727):1721-8.
64. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-9.
65. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1786-91.
66. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62-7.
67. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4188-93.
68. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(11):810-7.
69. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Morner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med.* 2008;263(3):294-301.

70. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1089-93.
71. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(3):271-80.
72. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(2):157-62.
73. Dungu J, Sattianayagam PT, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Banypersad SM, et al. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J.* 2012;164(1):72-9.
74. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709-16.
75. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;129(18):1840-9.
76. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, Takeda M, Kinoshita O, Uchikawa S, et al. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):849-53.
77. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120:1203.

78. Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(5):522-6.
79. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8.
80. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CVJ, Andrade TR. Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):71-80.
81. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
82. Vermeer AMC, Janssen A, Boorsma PC, Mannens M, Wilde AAM, Christiaans I. Transthyretin amyloidosis: a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017;24(2):87-91.
83. Velazquez-Cecena JL, Lubell DL, Nagajothi N, Al-Masri H, Siddiqui M, Khosla S. Syncope from dynamic left ventricular outflow tract obstruction simulating hypertrophic cardiomyopathy in a patient with primary AL-type amyloid heart disease. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(1):50-4.
84. Stegman BM, Kwon D, Rodriguez ER, Hanna M, Cho L. Left ventricular hypertrophy in a runner: things are not always what they seem. *Circulation*. 2014;130(7):590-2.
85. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(5):1017-26.

86. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(9):1067-71.
87. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Taliercio CP, Seward JB, Kyle RA, et al. Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(1):99-108.
88. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2003;107(19):2446-52.
89. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019.
90. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8.
91. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z, Collier P, Griffin B, Thomas JD, et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):888-95.
92. Sperry BW, Vranian MN, Tower-Rader A, Hachamovitch R, Hanna M, Brunken R, et al. Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):234-42.
93. Bravo PE, Fujikura K, Kijewski MF, Jerosch-Herold M, Jacob S, El-Sady MS, et al. Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional

Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits.

JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(7 Pt 1):1165-73.

94. Bhandari AK, Nanda NC. Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol. 1983;51(5):817-25.

95. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Jr., Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 1987;59(5):418-22.

96. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2007;50(22):2101-10.

97. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015;20(2):133-44.

98. White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):143-56.

99. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. Magn Reson Med. 2002;47(2):372-83.

100. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(2):155-64.

101. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:129.

102. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
103. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
104. Fontana M, White SK, Banypersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:88.
105. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):133-42.
106. Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, Atkins JM, Curry GL, Stokely EM, et al. A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 1974;50(3):540-6.
107. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J*. 1982;103(4 Pt 1):468-73.
108. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB, Jr., Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1983;51(5):826-30.
109. Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, Kyle RA. Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1987;147(6):1039-44.

110. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
111. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99mTc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1509-10; author reply 10.
112. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):470-8.
113. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):413-7.
114. Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35-44.
115. Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A, Donato R, Russo M, Scribano E, et al. Comparison between (99m)Tc-diphosphonate imaging and MRI with late gadolinium enhancement in evaluating cardiac involvement in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):W256-65.
116. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.

117. de Haro-del Moral FJ, Sanchez-Lajusticia A, Gomez-Bueno M, Garcia-Pavia P, Salas-Anton C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with (9)(9)mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(5):440-6.
118. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
119. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol*. 2018;72:71-9.
120. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1905-8.
121. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1723-7.
122. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, Hare JM, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2004;147(5):919-23.
123. Bennett MK, Giotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):676-84.
124. Owen-Casey MP, Sim R, Cook HT, Roufosse CA, Gillmore JD, Gilbertson JA, et al. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies. *J Clin Pathol*. 2014;67(8):661-6.

125. Linke RP. Routine use of amyloid typing on formalin-fixed Paraffin sections from 626 patients by immunohistochemistry. *Amyloid and related disorders* New York: Humana Press. 2012:219-29.
126. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol*. 2015;68(4):314-7.
127. Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, Rowczenio D, Rendell NB, Canetti D, et al. The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res*. 2019;5(3):145-53.
128. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2016;91(9):947-56.
129. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. 2015;278(2):126-44.
130. Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, Singh J, Goodman S, Lenihan DJ. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis: Diagnosis, Clinical Management, and the Need for Collaboration. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409-16.
131. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, Ikram A, Phelan D, et al. Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002877.
132. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, Gertz MA, Perlini S, Mussinelli R, et al. Independent Prognostic Value of Stroke Volume Index in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e006588.

133. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, et al. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):121-8.
134. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, Falk RH, Cohen AS, Kyle RA. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol*. 1985;55(13 Pt 1):1646.
135. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20.
136. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax*. 1982;37(9):711-2.
137. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;24(sup1):132-3.
138. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5(5):772-9.
139. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63(6):1285-8.
140. Cassidy JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med*. 1961;55:989-94.
141. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018;25(2):86-92.

142. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
143. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
144. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
145. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482.
146. Algarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(7):1069-75.
147. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2008;5(2):235-40.
148. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):793-8.

149. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
150. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e73-e189.
151. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):158-62.
152. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35.
153. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, Dispenzieri A, Park SJ, Gertz MA. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(5):563-8.
154. Patel SR, Saeed O, Naftel D, Myers S, Kirklin J, Jorde UP, et al. Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Card Fail*. 2017;23(12):859-67.

155. Rosenbaum AN, AbouEzzeddine OF, Grogan M, Dispenzieri A, Kushwaha S, Clavell A, et al. Outcomes After Cardiac Transplant for Wild Type Transthyretin Amyloidosis. *Transplantation*. 2018;102(11):1909-13.
156. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schonland SO, Frankenstein L, Dosch AO, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(5):611-8.
157. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant*. 2015;15(3):650-8.
158. Davis MK, Lee PH, Witteles RM. Changing outcomes after heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(5):658-66.
159. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):317-27.
160. Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*. 2016;172(2):170-86.
161. Vranian MN, Sperry BW, Valent J, Hanna M. Emerging Advances in the Management of Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(11):100.
162. Alexander KM, Singh A, Falk RH. Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis. *Pharmacol Ther*. 2017;180:129-38.
163. Jelinek T, Kryukova E, Kufova Z, Kryukov F, Hajek R. Proteasome inhibitors in AL amyloidosis: focus on mechanism of action and clinical activity. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):408-19.
164. Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2941-8.

165. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, et al. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. *Int J Cardiol.* 2018;271:152-60.
166. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, Sancherawala V, Reisinger J, Dubrey S, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood.* 1998;91(10):3662-70.
167. Sancherawala V, Brauneis D, Shelton AC, Lo S, Sun F, Sloan JM, et al. Induction Therapy with Bortezomib Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Results of a Prospective Clinical Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1445-51.
168. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J, Flombaum C, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2013;27(4):823-8.
169. Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C, Atallah E, Blust L, Drobyski WR, et al. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(7):914-7.
170. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood.* 2016;128(15):1987-9.
171. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood.* 2017;130(7):900-2.
172. Sidiqi MH, Gertz MA. Daratumumab for the treatment of AL amyloidosis. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(2):295-301.

173. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6.
174. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
175. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 2010;75(4):324-7.
176. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon BG, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011;18(4):200-5.
177. Sack FU, Kristen A, Goldschmidt H, Schnabel PA, Dengler T, Koch A, et al. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(2):257-62.
178. Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):50-7.
179. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369(9):819-29.
180. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.

181. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139(4):431-43.
182. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017;24(4):219-25.
183. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
184. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2020;27(1):52-8.
185. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid*. 2006;13(4):236-49.
186. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
187. Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *J Med Chem*. 2018;61(17):7862-76.
188. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.

189. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1539-45.
190. Maurer MS, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;380(2):196-7.
191. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95.
192. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860935> (5 de marzo de 2020).
193. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.
194. Castano A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):315-9.
195. Ferreira N, Cardoso I, Domingues MR, Vitorino R, Bastos M, Bai G, et al. Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Lett*. 2009;583(22):3569-76.
196. Andrich K, Hegenbart U, Kimmich C, Kedia N, Bergen HR, 3rd, Schonland S, et al. Aggregation of Full-length Immunoglobulin Light Chains from Systemic Light Chain Amyloidosis (AL) Patients Is Remodeled by Epigallocatechin-3-gallate. *J Biol Chem*. 2017;292(6):2328-44.
197. Cappelli F, Martone R, Taborchi G, Morini S, Bartolini S, Angelotti P, et al. Epigallocatechin-3-gallate tolerability and impact on survival in a cohort of patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. A single-center retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2018;13(6):873-80.

198. Meshitsuka S, Shingaki S, Hotta M, Goto M, Kobayashi M, Ukawa Y, et al. Phase 2 trial of daily, oral epigallocatechin gallate in patients with light-chain amyloidosis. *Int J Hematol*. 2017;105(3):295-308.
199. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med*. 2010;8:74.
200. Ward JE, Ren R, Toraldo G, Soohoo P, Guan J, O'Hara C, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011;118(25):6610-7.
201. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:34-6.
202. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(sup1):78-9.
203. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, White JA, Fine NM. Clinical Experience With the Use of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Card Fail*. 2019;25(3):147-53.
204. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):e546.
205. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. 2002;417(6886):254-9.
206. Gillmore JD, Tennent GA, Hutchinson WL, Gallimore JR, Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematol*. 2010;148(5):760-7.

207. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, Tennent GA, Loesch A, Gilbertson JA, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*. 2010;468(7320):93-7.
208. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1106-14.
209. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, Liefwaard L, Lane T, Hutt DF, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(422).
210. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03044353> (5 de marzo de 2020).
211. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800038353> (5 de marzo de 2020).
212. Wall JS, Kennel SJ, Williams A, Richey T, Stuckey A, Huang Y, et al. AL amyloid imaging and therapy with a monoclonal antibody to a cryptic epitope on amyloid fibrils. *PLoS One*. 2012;7(12):e52686.
213. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, Seldin D, Weiss B, Zonder J, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1097-103.
214. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312206> (5 de marzo de 2020).
215. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632786> (5 de marzo de 2020).
216. <http://ir.prothena.com/news-releases/news-release-details/prothena-discontinues-development-neod001-al-amyloidosis?releaseid=1064584> (5 de marzo de 2020).
217. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336580> (5 de marzo de 2020).
218. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):155-62.

219. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
220. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
221. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
222. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-7.
223. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchrawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019;133(3):215-23.
224. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*. 2010;116(24):5126-9.
225. Gertz MA, Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(2):91-8.
226. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Leung N, Zeldenrust SR, et al. Serum uric acid: novel prognostic factor in primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):297-303.

227. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, Dingli D, Buadi FK, Lacy MQ, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood*. 2017;129(1):82-7.
228. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):12-8.
229. Svendsen IH, Steensgaard-Hansen F, Nordvag BY. A clinical, echocardiographic and genetic characterization of a Danish kindred with familial amyloid transthyretin methionine 111 linked cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1998;19(5):782-9.
230. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120-7.
231. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2):222-8 e1.
232. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
233. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282-90.

234. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
235. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokaeva T, et al. Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004000.
236. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):333-42.
237. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavendiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016;102(10):748-54.
238. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attana P, Moggi Pignone A, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):416-22.
239. Patel AR, Dubrey SW, Mendes L, al e. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997;80:486.
240. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
241. Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51.

242. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:54.
243. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1425-9.
244. Czobor P, Hung YY, Baer D, McGlothlin D, Weisshaar D, Zaroff J. Amyloid cardiomyopathy in a large integrated health care system. *Am Heart J*. 2019;216:42-52.
245. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
246. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565-72.
247. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949;37(2):161-86.
248. Roberts WC, Filardo G, Ko JM, Siegel RJ, Dollar AL, Ross EM, et al. Comparison of total 12-lead QRS voltage in a variety of cardiac conditions and its usefulness in predicting increased cardiac mass. *Am J Cardiol*. 2013;112(6):904-9.
249. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):9-13.
250. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.

251. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
252. Canepa M, Pozios I, Vianello PF, Ameri P, Brunelli C, Ferrucci L, et al. Distinguishing ventricular septal bulge versus hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Heart*. 2016;102(14):1087-94.
253. Fontana M, Corovic A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 2):2345-56.
254. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
255. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
256. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH, Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am*. 2019;44(10):868-76.
257. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.
258. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis. *J Card Fail*. 2018;24(2):131-3.

259. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol*. 2011;42(11):1785-91.
260. Fosbol EL, Rorth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, et al. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):15-23.
261. Uotani K, Kawata A, Nagao M, Mizutani T, Hayashi H. Trigger finger as an initial manifestation of familial amyloid polyneuropathy in a patient with Ile107Val TTR. *Intern Med*. 2007;46(8):501-4.
262. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7.
263. Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, Go RS, Buadi FK, Dingli D, et al. Ten-year survivors in AL amyloidosis: characteristics and treatment pattern. *Br J Haematol*. 2019;187:588-94.
264. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year Follow-Up Outcomes and Differences Across Regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25.
265. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A Simple Validated Method for Predicting the Risk of Hospitalization for Worsening of Heart Failure in Ambulatory Patients: The Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:818-827.

ANEXO 1

ANEXO 1: APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS

Plataforma de integración de sistemas y registro de información clínica diseñado y desarrollado por Indra con el objetivo de dotar al Servicio Galego de Saúde (SERGAS) de una historia clínica electrónica única que incluya todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria hasta los hospitales de tercer nivel.

Parte de la información clínica analizada y presentada en la presente Tesis doctoral se ha obtenido mediante esta herramienta informática. Ha resultado de especial utilidad en el caso de aquellos pacientes correspondientes a otras áreas sanitarias diferentes a la del CHUAC. En la página siguiente se presenta la pantalla principal de la aplicación IANUS.

IANUS - Windows Internet Explorer proporcionado por C.H.U. A Coruña

SERVIZO GALEGO de SAÚDE XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE

SERVIZO GALEGO de SAÚDE

Benviño ó Servizo de Información Clínico-Asistencial do Servizo Galego de Saúde

Usuario

Contraseña

Aceptar

Segundo o establecido na Lei 3/2001 reguladora do consentimento informado e da historia clínica dos pacientes, as persoas que no exercicio das súas funcións ou competencias teñan coñecemento dos datos contidos na historia clínica teñen a obriga de reserva e sigilo respecto dos mesmos. En todos os casos quedará plenamente garantido o dereito do paciente a súa intimidade persoal e familiar, polo que o persoal que acceda a esta información gardará o correspondente segredo profesional. Ademais, informámoste de que todos os accesos aos datos contidos na historia clínica quedarán registrados, ao ser considerados de nivel alto, segundo a Lei Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter persoal.

Listo Sitios de confianza

Plataforma IANUS: menú de acceso.

IANUS - Windows Internet Explorer proporcionado por C.H.U. A Coruña

SERVIZO GALEGO de SAÚDE XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE

Paciente: Eduardo Barge Caballero (C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA)

Episodios Visualizar

Peso: 0.000 Kg Talla: 0.000 cm S.C.: 0.000 m² P.Sistólica: 0

Solicitado por: CARDIOLOXIA CONSULTAS HUAC Fecha Realización: 08/09/2008

Diagnóstico Clínico: IAM ANT, DAI

ECOCARDIOGRAMA

VENTRICULO IZQUIERDO

DD: 4.580 cm DS: 3.160 cm FE: 58.800 % ACTO: 31.004 %

TIVD: 1.060 cm TIVIS: cm

PPD: 0.810 cm PPS: cm

V.A.C.: 0/g

MVI (masa VI): 180.877 (Normal: V menor 294 grms; H menor 198 grms)

IMVI (Índice masa VI): (Normal: V menor 150 grms/m²; H menor 120 grms/m²)

EMT (Estrés M. teletistóico): (Normal: 64.9 +/- 19.5)

ECT (Estrés cir. teletistóico): (Normal 116 +/- 19.5)

AURICULA IZQUIERDA: 4.320 cm

RAIZ AÓRTICA: 3.900 cm

PERICARDIO:

MITRAL

GMM (Grd. inst. máx.): mmHg

AM (Área mitral): cm²

AORTICO

GIMA (Grd. inst. máx.): 5.290 mmHg

AVA (Área valvular): cm²

PULMONAR

GIMP (Grd. inst. máx.): mmHg

GIMT (Grd. inst. máx.): mmHg

AT (Área tric.): cm²

PSAP (pr. n. A. pulm.): mmHg

VENTRICULO DERECHO: 3.360 cm

DTSVI (Diámetro Tracto Salida VD): cm

ATSVI (Área Tracto Salida VD): cm

DOPLER

GMM (Gradiente medio): mmHg

IRM (Ind. regurg.): %

GMM (Gradiente medio): mmHg

IRA (Ind. regurg.): %

GMM (Gradiente medio): mmHg

IRT (Ind. regurg.): %

COMENTARIOS

VI NO DILATADO CON HIPOCINESIA ANTEROAPICAL, SEPTOAPICAL E INFEROAPICAL Y FUNCION SISTOLICA CONSERVADA. AL LIGERAMENTE DILATADA. VD DE TAMAÑO Y FUNCION SISTOLICA NORMALES VALVULAS DE ASPECTO Y FUNCION NORMALES NO DERRAME

CONCLUSIONES

SE VISUALIZA CABLE DE DAI EN CAVIDADES DERECHAS.

BOUZAS MOSQUERA, ALBERTO

Listo Sitios de confianza

Plataforma IANUS: menú principal del paciente.

ANEXO 2

ANEXO 2

En este anexo se adjunta un artículo científico publicado en la revista **Medicina Clínica** en el que se presentan los resultados de la investigación que ha motivado la presente Tesis Doctoral.

Barge-Caballero G, Vázquez-García R, Barge-Caballero E, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, Piñón-Esteban P, Bouzas-Mosquera A, Pombo-Otero J, Debén-Ariznavarreta G, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: Características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc.). 2020.

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos

Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c,*}, Raquel Vázquez-García^a, Eduardo Barge-Caballero^{a,b,c}, David Couto-Mallón^{a,b,c}, María J. Paniagua-Martín^{a,b,c}, Roberto Barriales-Villa^{b,c,d}, Pablo Piñón-Esteban^e, Alberto Bouzas-Mosquera^{b,c,f}, Jorge Pombo-Otero^g, Guillermo Debén-Arizarreaga^h, José M. Vázquez-Rodríguez^{b,c,e} y María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}

^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

^e Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

^f Unidad de Imagen y Función Cardíaca, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

^g Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

^h Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2020

Aceptado el 15 de abril de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Amiloidosis cardíaca

Transtirretina

Cadenas ligeras

Insuficiencia cardíaca

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La amiloidosis cardíaca (AC) por cadenas ligeras (AC-AL) y por transtirretina (AC-ATTR) son los dos subtipos más frecuentes de la enfermedad. Nos propusimos caracterizar clínicamente estas entidades y analizar su pronóstico.

Material y métodos: Realizamos una revisión retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados con AC entre 1998 y 2018 en un centro español. Además de recoger las características clínicas y los resultados de las pruebas complementarias al diagnóstico, analizamos la supervivencia y la incidencia de desenlaces clínicos adversos.

Resultados: Identificamos 105 pacientes con AC, 65 con AC-ATTR y 40 con AC-AL. La edad media era de 74,4 años; el 24,8% eran mujeres. En ambos grupos la insuficiencia cardíaca (IC) fue la forma de presentación clínica más frecuente (55,2%). Los hallazgos electrocardiográficos más prevalentes fueron el patrón de pseudoinfarto (68,5%) y un índice de Sokolow-Lyon < 1,5 mV (67,7%), sin diferencias entre los dos subtipos. La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 43,3%, 40,4% y 35,4%, respectivamente, en pacientes con AC-AL y del 85,1%, 57,3% y 31,4% en pacientes con AC-ATTR ($p = 0,004$). El subtipo AC-AL (HR 3,41; IC 95% 1,45-8,06; $p = 0,005$), el ingreso previo por IC (HR 4,25; IC 95% 1,63-11,09; $p = 0,003$) y una clase NYHA III-IV (HR 2,76; IC 95% 1,09-7,03; $p = 0,033$) fueron predictores independientes de mortalidad, mientras que el tratamiento betabloqueante se asoció con una mayor supervivencia (HR 0,23; IC 95% 0,09-0,59; $p = 0,002$).

Conclusiones: Existen ciertas diferencias en la presentación clínica de los pacientes con AC-AL y AC-ATTR. Ambas entidades, y muy especialmente la AC-AL, presentan un pobre pronóstico vital.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Light chain and transthyretin cardiac amyloidosis: Clinical characteristics, natural history and prognostic factors

ABSTRACT

Introduction and objectives: Light-chain amyloidosis (AL-CA) and transthyretin amyloidosis (ATTR-CA) are the most common types of cardiac amyloidosis (CA). We sought to study the clinical characteristics and prognosis of both diseases.

Keywords:

Cardiac amyloidosis

Transthyretin

Light chain

Heart failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.bargecaballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

0025-7753/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

2

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xxx):xxx-xxx

Methods: We conducted a single-centre, retrospective review of all patients diagnosed with CA between 1998 and 2018. Clinical characteristics, complementary tests, survival and other adverse clinical events were studied.

Results: We identified 105 patients with CA, 65 ATTR-CA and 40 AL-CA. Mean age was 74.4 years; 24.8% were women. In both groups, heart failure was the most frequent clinical presentation (55.2%). The most prevalent electrocardiographic findings were the pseudoinfarct pattern (68.5%) and a Sokolow-Lyon index < 1.5 mV (67.7%), with no differences between the two subtypes of CA. One-year, 3-year, and 5-year survival was 43.3%, 40.4% and 35.4%, respectively, in AC-AL patients, and 85.1%, 57.3% and 31.4% in AC-ATTR patients ($p = 0.004$). AL-CA subtype (HR 3.41; 95% CI 1.45-8.06; $p = 0.005$), previous admission for heart failure (HR 4.25; 95% CI 1.63-11.09; $p = 0.003$) and a NYHA class III-IV (HR 2.76; 95% CI: 1.09-7.03; $p = 0.033$) were independent predictors of mortality, while beta-blocker therapy was associated with longer survival (HR 0.23; 95% CI 0.09-0.59; $p = 0.002$).

Conclusions: Differences exist between the clinical presentation of AL-CA and ATTR-CA patients. Both diseases, particularly AL-CA, are associated with poor life prognosis.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La amiloidosis cardíaca (AC) es una enfermedad miocárdica infiltrativa cuyos dos mecanismos más frecuentes son el depósito de cadenas ligeras en el contexto de una discrasia de células plasmáticas (AC-AL) y el depósito de transtirretina (AC-ATTR), bien como consecuencia de una alteración estructural de esta proteína secundaria a una mutación genética (forma hereditaria, ATTRh) o en su conformación nativa (forma natural o *wild-type*, ATTRwt) debido a un proceso no bien caracterizado asociado al envejecimiento.

En los últimos años existe un interés creciente en el estudio de la AC derivado de la aparición de nuevas técnicas que permiten el diagnóstico no invasivo del subtipo ATTR, así como avances terapéuticos que se asocian a una mejoría del pronóstico en ambos subtipos. A pesar de ello, la AC sigue siendo una entidad infradetectada y disponemos de poca información actualizada sobre su historia natural¹⁻³.

Nuestra hipótesis de trabajo plantea que las dos formas principales de AC difieren significativamente en cuanto a su historia natural. Por ello, el objetivo del presente estudio es realizar una descripción detallada de la presentación clínica y los determinantes del pronóstico en una cohorte de pacientes con AC-AL o AC-ATTR tratados en un centro español de referencia.

Material y métodos

Descripción del estudio

Se realizó un estudio observacional de seguimiento basado en la cohorte histórica de pacientes diagnosticados con AC en nuestro centro entre 1998 y 2018. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética en la investigación de referencia.

Nuestro centro cuenta con un protocolo para la detección de AC desde el año 2016⁴. La base del diagnóstico es la demostración de depósitos de amiloide, definida por la positividad con la tinción de Rojo Congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada, en alguna muestra histológica, caracterizando el subtipo mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas. En caso de que el diagnóstico se realice en una muestra no cardíaca, la confirmación de AC exige adicionalmente una prueba de imagen sugestiva de infiltración miocárdica. Además, la combinación de una gammagrafía ósea con ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con ^{99m}Tc (DPD) con un grado de captación cardíaca 2 o 3 del score de Perugini y la ausencia de un componente monoclonal demostrada mediante inmunofijación electroforética en sangre y orina y determinación de cadenas ligeras libres en sangre, permite el

diagnóstico no invasivo de AC-ATTR⁵; estos pacientes, a su vez, se clasifican en AC-ATTRh o AC-ATTRwt en función de la presencia o ausencia de mutaciones en el estudio de secuenciación del gen de la transtirretina.

Los pacientes diagnosticados con AC después de la implementación del protocolo fueron valorados prospectivamente en una consulta monográfica. La identificación de los casos anteriores a 2016 se realizó utilizando los registros de la Unidad de Codificación, con posterior validación del diagnóstico evaluando la información disponible en las historias clínicas. Se excluyeron del estudio los pacientes que en su momento habían sido diagnosticados con AC pero que no cumplían los criterios definidos en el citado protocolo.

Recogida de información

La información analizada se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes. Se recogieron variables relativas a características clínicas, estudios complementarios, supervivencia, desenlaces clínicos adversos y causas de muerte. Se documentaron, en caso de existir, los juicios clínicos alternativos anteriores al diagnóstico correcto de AC, así como el servicio hospitalario y la fecha en la que este se estableció.

Las definiciones específicas de las variables clínicas más relevantes se detallan en el anexo.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como proporciones y las continuas como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según su adecuación a la normalidad.

La ocurrencia de desenlaces clínicos adversos se documentó a lo largo de un seguimiento que finalizó en junio de 2019. En los pacientes que recibieron un trasplante cardíaco, el seguimiento se censuró en la fecha de la intervención. Las curvas de supervivencia de pacientes con AC-AL y AC-ATTR se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de rangos logarítmicos.

Realizamos un análisis exploratorio de posibles predictores de supervivencia mediante el modelo multivariante de regresión de Cox por «pasos hacia atrás», con un criterio de salida «p-out» $< 0,05$. En el paso inicial se incluyeron aquellas covariables que mostraban una asociación estadística con la supervivencia con un valor $p < 0,10$ en el análisis univariante. Se fijó un nivel de significación $p < 0,05$ para el resto de los contrastes. El análisis estadístico se realizó con los softwares SPSS 20 y Epidat 4.1.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLJ-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(x):xxx-xxx

3

Tabla 1

Via de diagnóstico y juicio clínico alternativo previo al de amiloidosis cardíaca

	AC-AL (n = 40)	AC-ATTR (n = 65)	TOTAL (n = 105)
Año de diagnóstico			
1998-2015	26 (65,0)	14 (21,5)	40 (38,1)
2016-2018	14 (35,0)	51 (78,5)	65 (61,9)
Servicio que realizó el diagnóstico			
Cardiología	18 (45,0)	52 (80,0)	70 (66,6)
Medicina Interna	7 (17,5)	12 (18,5)	19 (18,1)
Hematología	9 (22,5)	0 (0,0)	9 (8,6)
Otros	6 (15,0)	1 (1,5)	7 (6,7)
Motivo clínico de evaluación que llevó al diagnóstico			
Síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca	23 (57,5)	35 (53,8)	58 (55,2)
Diagnóstico diferencial de hipertrofia ventricular	7 (17,5)	16 (24,6)	23 (21,9)
Estudio de síncope o arritmia	1 (2,5)	6 (9,2)	7 (6,7)
Alteración en el electrocardiograma	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (1,9)
Dolor torácico	1 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,9)
Incidental	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (1,9)
Otros	8 (20,0)	2 (3,1)	10 (9,5)
Juicio clínico alternativo previo			
No	27 (67,5)	31 (47,7)	58 (55,2)
Si	13 (32,5)	34 (52,3)	47 (44,8)
Miocardopatía hipertrófica	6 (46,1)	10 (29,4)	16 (34,0)
Cardiopatía hipertensiva	5 (38,5)	9 (26,5)	14 (29,8)
Cardiopatía isquémica	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,3)
Cardiopatía valvular	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,3)
Miocardopatía restrictiva	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (2,1)
IC con fracción de eyección preservada idiopática	1 (7,7)	8 (23,5)	9 (19,1)
IC con fracción de eyección reducida idiopática	0 (0,0)	3 (8,8)	3 (6,4)

AC-AL: amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras. AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtirretina. IC: insuficiencia cardíaca. Los datos se presentan como n (%).

Resultados

Pacientes

Entre 1998 y 2018, 199 pacientes fueron diagnosticados con AC. Tras la revisión de los criterios definidos por el protocolo diagnóstico se confirmaron 65 (61,9%) casos de AC-ATTR (61 ATTRwt, 4 ATTRh) y 40 (38,1%) de AC-AL (33 lambda, 7 kappa); estos individuos constituyeron la población del estudio. En total, 65 (61,9%) pacientes fueron diagnosticados en el periodo 2016-2018. Se realizó secuenciación del gen de la transtirretina en todos los pacientes con AC-ATTR, identificando las mutaciones p.Val50Met (tres casos) y p.Glu89Lys (un caso). Entre los pacientes con AC-AL, 16 (40%) presentaban mieloma múltiple.

Tal y como muestra la **tabla 1**, el diagnóstico de AC correspondió al servicio de cardiología en la mayoría de los casos (66,6%), sobre todo de AC-ATTR (80%). El motivo clínico de valoración más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (IC) (55,2%). En 47 (44,8%) pacientes se había establecido previamente el diagnóstico de otra cardiopatía, siendo la más frecuente la miocardiopatía hipertrófica.

Entre los pacientes con AC-ATTR, 48 (73,8%) fueron diagnosticados de forma no invasiva y 17 (26,2%) mediante estudio histológico [16 (94,1%) biopsias endomiocárdicas y una (5,9%) biopsia de grasa subcutánea]. En siete pacientes la biopsia endomiocárdica se indicó por la coexistencia de componente monoclonal en sangre u orina y una gammagrafía con captación grado 3; en todos los casos se concluyó que se trataba de una gammopatía monoclonal de significado incierto.

El diagnóstico de AC-AL se estableció con base en los hallazgos de una biopsia endomiocárdica en 19 (47,5%) pacientes y de biopsias extracardíacas en 21 (52,5%).

Características clínicas

Las características clínicas basales de la cohorte se muestran en la **tabla 2**. La edad media era de $74,4 \pm 10,7$ años, siendo signifi-

cativamente mayor en el grupo AC-ATTR ($79,1 \pm 8,0$ años) que en el AC-AL ($66,9 \pm 10,4$ años) ($p < 0,001$). Veintiséis pacientes eran mujeres (24,8%), con mayor presencia relativa en la AC-AL (47,5%) que en la AC-ATTR (10,8%) ($p < 0,001$).

Observamos una mayor prevalencia de historia previa de fibrilación o flutter auricular en los pacientes con AC-ATTR (53,8%) que en aquellos con AC-AL (17,5%) ($p < 0,001$). La prevalencia de ingreso previo por IC fue del 44,8%, sin diferencias entre ambos grupos.

Al diagnóstico, los signos de congestión eran más frecuentes en el subtipo AC-AL (80%) que en el AC-ATTR (60%) ($p = 0,033$). Diecinueve (47,5%) pacientes con AC-AL y 25 (38,5%) con AC-ATTR se encontraban en clase funcional NYHA III-IV ($p = 0,36$).

Veintisiete (25,7%) pacientes presentaban como antecedente síndrome del túnel carpiano (22 casos de afectación bilateral), sin diferencias en relación con el subtipo de AC. El tiempo medio transcurrido desde su diagnóstico al de AC era de $6,9 \pm 5,2$ años. El grupo AC-ATTR mostraba con mayor frecuencia que el AC-AL de historia previa de otras afecciones de tejidos blandos, como estenosis del canal lumbar (15,4 vs. 2,5%, $p = 0,036$), contractura de Dupuytren intervenida (9,2 vs. 0%, $p = 0,048$) y tendinopatía del manguito rotador (18,5 vs. 5%, $p = 0,049$). El diagnóstico de estas patologías precedió al de AC en $9,1 \pm 4,9$, $8,5 \pm 4,8$ y $5,6 \pm 5,4$ años, respectivamente.

Pruebas de laboratorio

En la **tabla 3** se detallan los resultados de las distintas pruebas complementarias. Con respecto a los hallazgos de laboratorio, destaca una mayor elevación de NT-proBNP plasmático ($8319,1 \pm 7851,9$ vs. $4586,8 \pm 5311,6$ pg/mL, $p = 0,013$), una mayor proteinuria de 24 horas ($2,5 \pm 3,9$ vs. $0,1 \pm 0,1$ g/24 h, $p < 0,001$) y una menor albuminemia ($3,4 \pm 0,7$ vs. $4 \pm 0,5$ g/dL, $p < 0,001$) en los pacientes con AC-AL, en comparación con los pacientes con AC-ATTR.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

4

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

Tabla 2
Características clínicas basales de la cohorte al diagnóstico de amiloidosis cardíaca

	AC-AL (n = 40)	AC-ATTR (n = 65)	TOTAL (n = 105)	Valor p
Edad (años)	66,9 ± 10,4	79,1 ± 8,0	74,4 ± 10,7	< 0,0001
Sexo femenino	19 (47,5)	7 (10,8)	26 (24,8)	< 0,0001
HISTORIA PREVIA				
Hipertensión arterial	17 (42,5)	36 (55,4)	53 (50,5)	0,20
Hipercolesterolemia	20 (50,0)	38 (58,5)	58 (55,2)	0,40
Diabetes mellitus	8 (20,0)	17 (26,2)	25 (23,8)	0,47
Tabaquismo	13 (32,5)	23 (35,4)	36 (34,3)	0,76
Ingreso previo por insuficiencia cardíaca	20 (50,0)	27 (41,5)	47 (44,8)	0,40
Fibrilación o flutter auricular	7 (17,5)	35 (53,8)	42 (40,0)	< 0,0001
Arritmia ventricular	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,73
Síncope	3 (7,5)	14 (21,5)	17 (16,2)	0,58
Implante de marcapasos	1 (2,5)	7 (10,8)	8 (7,6)	0,12
Cardiopatía isquémica	7 (17,5)	7 (10,8)	14 (13,3)	0,32
Cirugía cardíaca	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,72
Enfermedad cerebrovascular	6 (15,0)	8 (12,3)	14 (13,3)	0,69
Evento tromboembólico venoso	2 (5,0)	2 (3,1)	4 (3,8)	0,62
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (5,0)	9 (13,8)	11 (10,5)	0,15
Neuropatía periférica	4 (10,0)	5 (7,7)	9 (8,6)	0,68
Síndrome del túnel carpiano	8 (20,0)	19 (29,2)	27 (25,7)	0,45
Estenosis del canal lumbar	1 (2,5)	10 (15,4)	11 (10,5)	0,036
Cirugía de la contractura de Dupuytren	0 (0,0)	6 (9,2)	6 (5,7)	0,048
Tendinopatía del manguito rotador	2 (5,0)	12 (18,5)	14 (13,3)	0,049
Tendinopatía del bíceps proximal	0 (0,0)	3 (4,6)	3 (2,9)	0,17
Tendinopatía del cuádriceps	1 (2,5)	4 (6,2)	5 (4,8)	0,39
SITUACIÓN CLÍNICA - SEMIOLOGÍA				
Clase funcional NYHA I-II III-IV	21 (52,5) 19 (47,5)	40 (61,5) 25 (38,5)	61 (58,1) 44 (41,9)	0,36
Angina de esfuerzo	3 (7,5)	1 (1,5)	4 (3,8)	0,12
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,7 ± 5,4	27,9 ± 3,3	27,4 ± 4,2	0,17
Tensión arterial sistólica (mmHg)	108 ± 17	122 ± 15	117 ± 17	< 0,0001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	65 ± 10	70 ± 10	68 ± 11	0,008
Frecuencia cardíaca (lpm)	79 ± 15	73 ± 13	75 ± 14	0,015
Signos de congestión	32 (80,0)	39 (60,0)	71 (67,6)	0,033
TRATAMIENTO MÉDICO				
Antiagregante	10 (25,0)	7 (10,8)	17 (16,2)	0,055
Anticoagulante	6 (15,0)	33 (51,6)	39 (37,5)	< 0,0001
Diurético de asa	25 (62,5)	47 (72,3)	72 (68,6)	0,29
Diurético tiazídico	4 (10,0)	5 (7,7)	9 (8,6)	0,68
Betabloqueante	14 (35,0)	26 (40,0)	40 (38,1)	0,61
IECA	10 (25,0)	14 (21,5)	24 (22,9)	0,68
ARA-II	6 (15,0)	13 (20,0)	19 (18,1)	0,52
ARM	11 (27,5)	19 (29,2)	30 (28,6)	0,85
Calcioantagonista	1 (2,5)	9 (13,8)	10 (9,5)	0,054
Amiodarona	2 (5,0)	4 (6,2)	6 (5,7)	0,80
Digoxina	1 (2,5)	1 (1,5)	2 (1,9)	0,73
Ivabradina	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,20
Nitratos	1 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,9)	0,86
Hipolipemiente	16 (40,0)	35 (53,8)	51 (48,6)	0,17
Hipoglucemiante	6 (15,0)	14 (21,5)	20 (19,0)	0,41

AC-AL: amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras; AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtirretina; NYHA: New York Heart Association; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; ARM: antagonista de los receptores de los mineralocorticoides.

Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación estándar.

Gammagrafía ósea

Se realizó gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-DPD a un total de 65 (61,9%) pacientes, 55 con AC-ATTR y 10 con AC-AL. En el grupo AC-ATTR todas las gammagrafías resultaron positivas (100%), siendo cinco de grado 2 y 50 de grado 3. De las 10 gammagrafías realizadas a pacientes con AC-AL, 3 (30%) fueron positivas (dos de grado 2 y una de grado 3) y siete (70%) negativas (dos de grado 0 y cinco de grado 1).

Estudios histológicos

Se realizó biopsia endomiocárdica en 35 (33,3%) pacientes, 16 con AC-ATTR y 19 con AC-AL, detectándose amiloide en todos los casos (100%).

En 23 pacientes con AC-ATTR se realizaron 30 biopsias extracardíacas para búsqueda de amiloide (15 en grasa abdominal, cinco en médula ósea, tres en glándula salival, tres en aparato digestivo,

tres en nervio periférico y una en tendón cuadriceps). En el grupo AC-AL se realizaron, en 37 pacientes, 74 biopsias extracardíacas para búsqueda de amiloide (30 en médula ósea, 20 en grasa abdominal, 13 en aparato digestivo, nueve en riñón, una en glándula salival y una en nervio periférico). En 10 pacientes con AC-AL se realizó biopsia de médula ósea para el estudio de la gammapatía monoclonal, pero no se hizo tinción con Rojo Congo. En total, seis (26,1%) pacientes con AC-ATTR y 29 (78,4%) pacientes con AC-AL presentaron positividad de alguna biopsia extracardíaca ($p < 0,001$).

Electrocardiograma

Los pacientes con AC-AL y AC-ATTR mostraron diferencias relevantes respecto al electrocardiograma. Se objetivó fibrilación o flutter auricular en 29 (44,7%) pacientes con AC-ATTR; por el contrario, 36 (90%) pacientes con AC-AL se encontraban en ritmo sinusal.

El grupo AC-ATTR mostraba un intervalo PR más prolongado ($214,1 \pm 42,8$ vs. $186,6 \pm 38,5$ ms, $p = 0,007$) y un complejo QRS

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model

MEDCLJ-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

5

Tabla 3

Resultados de las pruebas complementarias realizadas en el momento del diagnóstico de amiloidosis cardíaca

	AC-AL (n = 65)	AC-ATTR (n = 40)	TOTAL (n = 105)	Valor p
LABORATORIO				
Urea (mg/dL)	75,3 ± 48,9	68,7 ± 34,9	71,2 ± 40,7	0,43
Creatinina (mg/dL)	1,5 ± 1,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,9	0,06
Filtrado glomerular (mL/min/1,73m ²)	56,9 ± 24,1	59,0 ± 22,0	58,1 ± 22,8	0,65
Sodio (mEq/L)	138,4 ± 3,6	140,3 ± 3,1	139,6 ± 3,4	0,006
Potasio (mEq/L)	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,6	0,33
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 2,2	13,4 ± 1,8	12,8 ± 2,1	< 0,0001
Hematócrito (%)	36,2 ± 6,5	40,8 ± 5,4	39,0 ± 6,3	< 0,0001
Leucocitos (× 10 ⁹ /L)	7,1 ± 3,1	6,3 ± 2,0	6,6 ± 2,5	0,10
Plaquetas (× 10 ⁹ /L)	229,5 ± 105,3	178,4 ± 62,6	197,9 ± 84,8	0,002
Glucosa (mg/dL)	96,3 ± 21,0	99,2 ± 17,8	98,1 ± 19,0	0,45
Ácido úrico (mg/dL)	7,5 ± 2,8	7,6 ± 2,3	7,6 ± 2,5	0,90
Proteínas totales (g/dL)	5,8 ± 1,1	6,7 ± 0,7	6,4 ± 1,0	< 0,0001
Albumina (g/dL)	3,4 ± 0,7	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,6	< 0,0001
Colesterol (mg/dL)				
Total	190,1 ± 70,4	154,4 ± 37,4	168,0 ± 55,0	0,001
HDLc	45,2 ± 19,3	49,4 ± 16,6	48,0 ± 17,6	0,26
LDLc	124,5 ± 57,6	90,7 ± 26,6	102,5 ± 43,1	< 0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	141,3 ± 100,0	92,0 ± 35,5	110,8 ± 71,5	< 0,0001
Bilirrubina (mg/dL)	1,2 ± 1,6	1,0 ± 0,5	1,0 ± 1,1	0,36
Fosfatasa alcalina (U/L)	336,6 ± 516,6	227,5 ± 145,6	269,1 ± 340,5	0,11
GOT (U/L)	31,1 ± 23,5	27,6 ± 10,9	28,9 ± 16,8	0,30
GPT (U/L)	27,6 ± 18,4	27,0 ± 17,6	27,2 ± 17,8	0,88
GGT (U/L)	157,4 ± 339,0	115,7 ± 157,6	131,6 ± 242,5	0,39
LDH (U/L)	450,3 ± 171,9	384,5 ± 100,9	410,8 ± 136,1	0,016
Hierro (μg/mL)	58,1 ± 29,2	61,9 ± 26,0	60,5 ± 27,1	0,50
Ferritina (ng/mL)	208,1 ± 214,7	168,7 ± 116,9	183,0 ± 159,3	0,25
Saturación de la transferrina (%)	19,4 ± 9,0	19,2 ± 8,2	19,3 ± 8,4	0,89
Troponina I (ng/mL) ^a	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,58
CPK (U/L) ^b	69,7 ± 42,7	96,0 ± 66,5	86,8 ± 60,4	0,043
NT-proBNP (pg/mL) ^c	8319,1 ± 7851,9	4586,8 ± 5311,6	5800,9 ± 6447,2	0,013
Proteinuria en 24h (g/24 h) ^d	2,5 ± 3,9	0,1 ± 0,1	1,1 ± 2,8	< 0,0001
GAMMAGRAFIA^e				
Score de Perugini				< 0,0001
Grados 0-1	7 (70,0)	0 (0,0)	7 (10,8)	
Grados 2-3	3 (30,0)	55 (100,0)	58 (89,2)	
ESTUDIOS HISTOLÓGICOS				
Biopsia endomiocárdica amiloide ⁺ f	19 (100,0)	16 (100,0)	35 (100,0)	
Alguna biopsia extracardíaca amiloide ⁺ f	29 (78,4)	6 (26,1)	35 (58,3)	< 0,0001
ELECTROCARDIOGRAMA				
Ritmo				< 0,0001
Sinusal	36 (90,0)	31 (47,7)	67 (63,8)	
Fibrilación auricular	3 (7,5)	25 (38,5)	28 (26,7)	
Flutter auricular	0 (0,0)	4 (6,2)	4 (3,8)	
Ritmo de marcapasos	1 (2,5)	5 (7,7)	6 (5,7)	
Intervalo PR (ms) ^g	186,6 ± 38,5	214,1 ± 42,8	199,3 ± 42,6	0,007
Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado ^h	12 (33,3)	19 (61,3)	31 (46,3)	0,022
Complejo QRS (ms) ⁱ	99,7 ± 21,9	113,0 ± 25,1	107,8 ± 24,6	0,008
Bloqueo de rama ^j				0,015
No	26 (66,7)	25 (41,7)	51 (51,5)	
Bloqueo completo de rama izquierda	2 (5,1)	5 (8,3)	7 (7,1)	
Bloqueo completo de rama derecha	5 (12,8)	10 (16,7)	15 (15,2)	
Hemibloqueo de rama izquierda	5 (12,8)	14 (23,3)	19 (19,2)	
Bloqueo bifascicular	1 (2,6)	6 (10,0)	7 (7,1)	
Intervalo QT corregido (ms) ^k	464,0 ± 39,0	475,5 ± 32,4	471,0 ± 35,4	0,11
Índice de Cornell (mV) ^l	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	0,38
Índice de Sokolow-Lyon (mV) ^m	1,2 ± 0,6	1,25 ± 0,6	1,2 ± 0,6	0,68
Índice de Sokolow-Lyon ≤ 1,5 mV ⁿ	29 (74,4)	38 (63,3)	67 (67,7)	0,25
Bajos voltajes en derivaciones frontales ^o	30 (76,9)	30 (50,8)	60 (61,2)	0,01
Bajos voltajes en derivaciones precordiales ^p	22 (56,4)	20 (33,3)	42 (42,4)	0,023
Criterios de hipertrofia ventricular ^q				0,50
Cornell	5 (13,5)	5 (9,1)	10 (10,9)	
Sokolow-Lyon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Patrón de pseudoinfarto ^r	25 (67,6)	38 (69,1)	63 (68,5)	0,88
ELECTROCARDIOGRAMA				
FEV1 (%)	57,7 ± 10,3	53,5 ± 13,4	55,1 ± 12,4	0,09
FEV1 < 50% ^s	9 (22,5)	22 (33,8)	31 (29,5)	0,22
Alteraciones segmentarias contractilidad	6 (15,0)	8 (12,3)	14 (13,3)	0,69
Aspecto granular del miocardio (sparkling) ^t	9 (22,5)	13 (20,0)	22 (20,9)	0,16
Patrón de hipertrofia ventricular izquierda				0,58
Concéntrico	30 (75,0)	45 (69,2)	75 (71,4)	
Septal asimétrico	8 (20,0)	13 (20,0)	21 (20,0)	
Sigmoide	2 (5,0)	7 (10,8)	9 (8,6)	

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

6

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xxx):xxx-xxx

Tabla 3 (Continuad)

	AC-AL (n = 65)	AC-ATTR (n = 40)	TOTAL (n = 105)	Valor p
Grosor del septo interventricular (mm)	16,7 ± 2,6	18,7 ± 4,1	18,0 ± 3,7	0,005
Grosor de la pared posterior (mm)	15,6 ± 2,8	16,5 ± 3,5	16,1 ± 3,2	0,16
DTDVI (mm)	40,3 ± 6,2	43,8 ± 6,8	42,4 ± 6,8	0,01
DTSVI (mm)	27,0 ± 5,4	32,0 ± 7,3	30,0 ± 7,0	0,001
VTDVI biplano (ml) ^a	64,6 ± 14,4	84,6 ± 27,1	77,1 ± 25,1	< 0,0001
VTSVI biplano (ml) ^a	27,2 ± 9,2	40,3 ± 21,9	35,4 ± 19,2	0,002
Patrón de flujo transmitral ^b				< 0,0001
Normal	2 (5,3)	1 (1,6)	3 (3,0)	
Alteración relajación	5 (13,1)	10 (16,1)	15 (15,0)	
Pseudonormal	9 (23,7)	8 (12,9)	17 (17,0)	
Restringido	18 (47,4)	9 (14,5)	27 (27,0)	
No valorable	4 (10,5)	34 (54,9)	38 (38,0)	
Relación E/e' ^c	17,9 ± 6,7	16,7 ± 10,9	17,2 ± 9,5	0,58
Diámetro de la aurícula izquierda (mm) ^d	42,6 ± 6,1	45,5 ± 8,0	44,4 ± 7,4	0,06
DTDVD (mm) ^e	36,1 ± 6,0	36,1 ± 6,2	36,1 ± 6,1	0,99
TAPSE (mm) ^f	15,6 ± 5,5	16,0 ± 4,6	15,8 ± 4,9	0,72
Estenosis aórtica ≥ ligera ^g	1 (2,5)	9 (14,1)	10 (9,6)	0,052
Insuficiencia aórtica ≥ ligera ^h	7 (17,5)	27 (42,2)	34 (32,7)	0,009
Insuficiencia mitral ≥ ligera ⁱ	26 (65,0)	45 (70,3)	71 (68,3)	0,57
Insuficiencia tricúspide ≥ ligera ^j	29 (72,5)	37 (57,8)	66 (63,5)	0,13
Derrame pericárdico ^k	24 (60,0)	14 (21,9)	38 (36,5)	0,002
RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA				
FEVI (%)	63,5 ± 8,4	54,3 ± 13,6	57,8 ± 12,6	0,01
FEVI < 50% ^l	2 (11,1)	8 (27,6)	10 (21,3)	0,18
Patrón de hipertrofia ventricular izquierda ^m				0,26
Concéntrica	9 (50,0)	9 (31,0)	18 (38,3)	
Septal asimétrica	4 (22,2)	13 (44,8)	17 (36,2)	
Sigmoide	5 (27,8)	7 (24,2)	12 (25,5)	
Grosor del septo interventricular (mm) ⁿ	16,6 ± 2,8	20,0 ± 4,2	18,7 ± 4,0	0,004
Grosor de la pared posterior (mm) ^o	13,1 ± 3,4	14,8 ± 4,6	14,2 ± 4,2	0,19
Grosor máximo (mm) ^p	17,4 ± 3,3	21,2 ± 4,9	19,7 ± 4,7	0,006
Presencia de realce tardío ^q	10 (58,8)	24 (85,7)	34 (75,6)	0,04
Cinética de gadolinio alterada ^r	7 (41,2)	7 (25,0)	14 (31,1)	0,22

AC-AL: amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras. AC-ATTR: amiloidosis cardiaca por transtirretina. HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteína de baja densidad. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico pirúvica. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. LDH: lactato deshidrogenasa. CPK: creatina fosfoquinasa. NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho. TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo.

Cálculos basados en los siguientes tamaños muestrales.

^a n = 76.

^b n = 95.

^c n = 83.

^d n = 85.

^e n = 65.

^f n = 35.

^g n = 60.

^h n = 67 (excluidos pacientes con fibrilación/flutter auricular o ritmo de marcapasos).

ⁱ n = 99 (excluidos pacientes con ritmo de marcapasos).

^j n = 92 (excluidos pacientes con ritmo de marcapasos o bloqueo completo de rama izquierda).

^k n = 83.

^l n = 100.

^m n = 78.

ⁿ n = 95.

^o n = 92.

^p n = 94.

^q n = 104.

^r n = 47.

^s n = 45.

Los datos se presentan como n (%) y media ± desviación estándar.

más ancho ($113 \pm 25,1$ vs. $99,7 \pm 21,9$ ms, $p = 0,008$) que el AC-AL. Las prevalencias de bloqueo aurículo-ventricular de 1º grado (19% vs. 12%, $p = 0,022$) y de algún bloqueo de rama (58,3% vs. 33,3%, $p = 0,015$) fueron significativamente mayores en el grupo AC-ATTR.

Los pacientes con AC-AL mostraban con mayor frecuencia que aquellos con AC-ATTR bajos voltajes en las derivaciones frontales (76,9 vs. 50,8%, $p = 0,01$) y en las precordiales (56,4 vs. 33,3%, $p = 0,023$); sin embargo, la prevalencia de un índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5$ mV fue similar entre ambos grupos (74,4 vs. 63,3%, $p = 0,25$).

Se evidenció algún patrón de pseudoinfarto en 63 (68,5%) pacientes, siendo el septal el más frecuente, sin evidenciar diferencias significativas entre los dos subtipos de AC.

Diez (10,9%) pacientes presentaban hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica con base en el índice de Cornell, pero ninguno con base en el índice de Sokolow-Lyon.

Imagen cardíaca

En el estudio ecocardiográfico la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) media de la cohorte era de $55,1 \pm 12,4\%$, siendo

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCL-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

7

< 50% en un 29,5% de los casos, sin diferencias significativas entre los pacientes con AC-AL y AC-ATTR.

El patrón de hipertrofia ventricular izquierda más frecuente era el concéntrico (71,4%), seguido del septal asimétrico (20%) y el sigmoide (8,6%). Los pacientes con AC-ATTR mostraron un mayor grosor del septo interventricular ($18,7 \pm 4,1$ vs. $16,7 \pm 2,6$ mm, $p = 0,005$) que los pacientes con AC-AL.

El grupo AC-AL presentaba una mayor prevalencia de derrame pericárdico (60 vs. 21,9%, $p = 0,002$) y de fisiología restrictiva ventricular izquierda (47,4 vs. 14,5%, $p < 0,001$) que el AC-ATTR.

Se realizó resonancia magnética cardíaca en 47 (44,8%) pacientes. La FEVI media con esta técnica era de $57,8 \pm 12,6\%$, resultando significativamente más baja en la AC-ATTR que en la AC-AL ($54,3 \pm 13,6$ vs. $63,5 \pm 8,4\%$, $p = 0,01$). El patrón de hipertrofia ventricular izquierda más frecuente en el grupo AC-ATTR fue el septal asimétrico (44,8%), mientras que en el AC-AL lo fue el concéntrico (38,3%). El patrón de realce tardío con gadolinio se observó más frecuentemente entre los pacientes con AC-ATTR que entre aquellos con AC-AL (85,7 vs. 58,8%, $p = 0,04$).

Desenlaces clínicos

Durante una mediana de seguimiento de 13,7 meses (rango intercuartílico 5,8-28,6 meses), 49 (46,7%) pacientes fallecieron y cuatro (3,8%) recibieron un trasplante cardíaco.

Dos pacientes (5%) con AC-AL recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos y 31 (77,5%) recibieron tratamiento antineoplásico, con esquemas basados en bortezomib ($n = 21$), melfalan ($n = 9$) o ambos ($n = 1$); tres pacientes recibieron tratamiento de segunda línea con lenalidomida y uno con daratumumab. Fueron tratados con tafamidis 30 (46,1%) pacientes con AC-ATTR durante una mediana de 50 días (rango intercuartílico 30-75 días), en el marco de un protocolo de investigación iniciado en marzo de 2019.

La causa de muerte fue cardiovascular en 38 (86,4%) casos, incluyendo 23 *exitus* por IC refractaria, 11 muertes súbitas, dos *exitus* por accidente cerebrovascular y dos *exitus* por tromboembolismo pulmonar. Entre las causas no cardiovasculares se contabilizaron cuatro muertes por infección, una muerte por hemorragia digestiva y una muerte por insuficiencia renal. No se conoció la causa de muerte en cinco pacientes.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 43,3, 40,4 y 35,4%, respectivamente, en pacientes con AC-AL y del 85,1, 57,3 y 31,4% en pacientes con AC-ATTR ($p = 0,004$). Las curvas de supervivencia se muestran en la figura 1.

La tabla 4 muestra la tasa de incidencia de los principales desenlaces clínicos adversos. Los pacientes con AC-AL presentaron más hospitalizaciones (1.155 episodios por 1.000 pacientes-año,

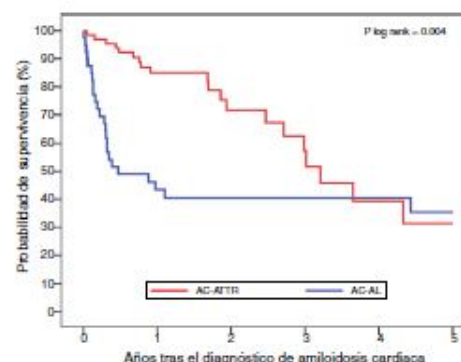


Figura 1. Curvas de supervivencia tras el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. AC-AL: amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras. AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtirretina.

IC 95% 904-1407) que los pacientes con AC-ATTR (814 episodios por 1.000 pacientes-año, IC 95% 658-995) (HR 1,42; IC 95% 1,04-1,93; $p = 0,021$), fundamentalmente a expensas de ingresos por causa no cardiovascular (AC-AL: 556 episodios por 1.000 pacientes-año, IC 95% 396-761; AC-ATTR: 223 episodios por 1.000 pacientes-año, IC 95% 146-326) (HR 2,50; IC 95% 1,48-4,27; $p < 0,0001$). No observamos diferencias significativas entre los grupos con respecto a la incidencia de hospitalización por IC (AC-ATTR: 463 episodios por 1.000 pacientes-año, IC 95% 348-604; AC-AL: 342 episodios por 1.000 pacientes-año, IC 95% 219-509; HR 0,74, IC 95% 0,44-1,22; $p = 0,22$) ni con respecto a otros desenlaces clínicos adversos.

El análisis multivariable de regresión de Cox identificó como predictores independientes de mortalidad al subtipo AC-AL, al antecedente de ingreso por IC y a la clase funcional NYHA III-IV; el tratamiento betabloqueante se asoció con mayor supervivencia (tabla 5).

Discusión

En este manuscrito describimos de forma detallada la presentación clínica e historia natural de los pacientes con AC-AL y AC-ATTR, basándonos en la cohorte histórica de un hospital español.

El diagnóstico de AC se fundamenta en una sospecha dirigida que surge del reconocimiento de hallazgos clínicos característicos en un paciente con hipertrofia ventricular. La demora diagnóstica

Tabla 4
Tasa de incidencia de los principales desenlaces clínicos adversos

	AC-AL (n = 40)		AC-ATTR (n = 65)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa de incidencia (IC 95%)	N	Tasa de incidencia (IC 95%)		
Ingresos totales	81	1.155,5 (903,9-1407,1)	95	813,7 (658,3-994,7)	1,42 (1,04-1,93)	0,021
Ingresos por IC	24	342,4 (219,4-509,4)	54	462,5 (347,5-603,5)	0,74 (0,44-1,22)	0,22
Ingresos por causa cardiovascular no IC	18	256,8 (152,2-405,8)	15	128,5 (71,9-211,9)	2,00 (0,95-4,26)	0,05
Ingresos por causa no cardiovascular	39	556,3 (395,6-760,5)	26	222,7 (145,5-326,3)	2,50 (1,48-4,27)	< 0,0001
Visitas a urgencias por IC	12	171,2 (88,4-299,0)	17	145,6 (84,8-233,1)	1,18 (0,51-2,61)	0,66
Fibrilación o flutter auricular	6	95,3 (35,0-207,4)	5	85,6 (31,4-186,3)	0,92 (0,23-3,80)	0,88
Evento arritmico no fibrilación o flutter auricular	7	99,9 (40,1-205,8)	6	51,4 (18,6-111,9)	1,9 (0,6-7,0)	0,24
Síncope	7	99,9 (40,1-205,7)	13	111,3 (59,3-190,4)	0,90 (0,30-2,42)	0,83
Implante de marcapasos	2	28,6 (3,5-103,2)	7	66,2 (26,6-136,3)	0,43 (0,04-2,27)	0,31
Cardiopatía isquémica	3	42,8 (8,8-125,1)	3	25,7 (5,3-75,1)	1,66 (0,22-12,43)	0,55
Enfermedad cerebrovascular	4	57,1 (15,5-146,1)	7	60,0 (24,1-123,5)	0,95 (0,20-3,74)	0,96
Evento tromboembólico venoso	4	57,1 (15,5-146,1)	1	8,6 (0,2-47,7)	6,66 (0,66-328,08)	0,077

AC-AL: amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras. AC-ATTR: amiloidosis cardíaca por transtirretina. HR: hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. IC: insuficiencia cardíaca.

Las tasas de incidencia se presentan como número de episodios por 1.000 pacientes-año.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

8

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xxx):xxx-xxx

Tabla 5
Análisis por regresión de Cox univariable y multivariable

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR no ajustado (IC 95%)	Valor p	HR ajustado (IC 95%)	Valor p
Subtipo AC-AL	2,17 (1,20-3,85)	0,01	3,41 (1,45-8,06)	0,005
Edad (años)	0,97 (0,95-1,00)	0,048	-	-
Ingreso previo por IC	3,35 (1,81-6,20)	< 0,0001	4,25 (1,63-11,09)	0,003
Clase funcional NYHA III-IV	2,45 (1,37-4,38)	0,002	2,76 (1,09-7,03)	0,033
Tensión arterial sistólica (mmHg)	0,98 (0,96-1,00)	0,055	-	-
Datos semiológicos de congestión	2,02 (1,03-3,97)	0,042	-	-
Tratamiento con betabloqueante	0,54 (0,28-1,05)	0,068	0,23 (0,09-0,59)	0,002
Hemoglobina (g/dL)	0,83 (0,71-0,97)	0,017	-	-
Creatinina (mg/dL)	1,61 (1,21-2,15)	0,001	-	-
Bilirrubina (mg/dL)	1,24 (1,00-1,53)	0,045	-	-
NT-proBNP (pg/mL)	1,06 (1,01-1,11)	0,009	-	-
TAPSE < 15 mm	2,40 (1,35-4,27)	0,003	-	-

HR: hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. AC-AL: amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras. IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal. TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo.

es frecuente; al igual que en otras series², la miocardiopatía hipertrofica y la cardiopatía hipertensiva fueron los juicios clínicos alternativos más frecuentes en este estudio.

En nuestro centro, la puesta en marcha en 2016 de un protocolo específico para el despistaje de AC que incluye un algoritmo de diagnóstico no invasivo del subtipo AC-ATTR⁴ conllevó un incremento notable del número de casos detectados. Algo más de la mitad de la cohorte corresponde a pacientes diagnosticados tras la implantación del protocolo, de los cuales aproximadamente tres cuartas partes son AC-ATTR. Dentro de este subtipo, la gran mayoría de los pacientes presentaban AC-ATTRwt, enfermedad de mecanismo no bien conocido que afecta preferentemente a varones de edad avanzada^{2,3,6}.

En nuestro estudio, la forma de presentación más frecuente de los pacientes con AC fue la sintomatología congestiva; el desarrollo de IC clínica es, sin embargo, menos frecuente en otras patologías que cursan con hipertrofia ventricular⁷. Un estudio español reveló una prevalencia de AC-ATTR del 13,3% en pacientes hospitalizados por IC con FEVI preservada, resaltando la importancia de la sospecha diagnóstica⁸. Hemos observado además una elevada prevalencia de arritmias auriculares, fundamentalmente fibrilación auricular, y de trastornos de la conducción, especialmente en el grupo AC-ATTR; otros autores también han descrito una mayor frecuencia de estas alteraciones en pacientes con AC-ATTR, sobre todo en la forma «wild-type», que en pacientes con AC-AL u otras cardiopatías^{6,9,10}.

El depósito de amiloide en tejidos blandos (ligamentos y tendones) es frecuente en pacientes con AC, especialmente del subtipo AC-ATTR, y provoca manifestaciones clínicas características que deben llevar a la sospecha diagnóstica. El síndrome del túnel carpiano, consecuencia de la infiltración amiloidea del ligamento transversal del carpo y de las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos ha sido descrito ampliamente en la literatura¹¹ y se considera un *red flag* de la enfermedad. Esta alteración es frecuentemente bilateral y suele preceder en varios años, 7 de media en nuestra serie, al diagnóstico de AC. De forma esporádica se han descrito también casos de infiltración amiloidea del manguito rotador del hombro¹², el ligamento amarillo, causante de estenosis del canal lumbar¹², o el tendón cuadriceps¹³. Es plausible pensar que la rotura del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial, cuya expresión clínica es el signo de Popeye¹⁴, o la contractura de Dupuytren también puedan deberse en estos pacientes a patología infiltrativa. Más de un tercio de nuestros pacientes con AC presentaban historia previa de patología de tejidos blandos diferente al síndrome del túnel carpiano; la prevalencia de estas alteraciones era significativamente mayor en el subgrupo con AC-ATTR.

El electrocardiograma es una prueba fundamental para orientar la sospecha diagnóstica de la AC. En nuestra serie, y al igual que

en otros trabajos^{15,16}, los dos hallazgos electrocardiográficos más frecuentes fueron el patrón de pseudoinfarto y la presencia de un índice de Sokolow-Lyon < 1,5 mV, observándose ambos en más de dos tercios de los casos de AC sin diferencias entre los dos subtipos de la enfermedad. Este estudio confirma, además, que el patrón clásico de bajos voltajes, aunque característico, únicamente está presente en algo más de la mitad de los pacientes con AC, con un claro predominio en el subtipo AC-AL¹⁷.

Tradicionalmente, se ha considerado la AC como una entidad caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda con patrón concéntrico, disfunción diastólica y preservación de la FEVI. Sin embargo, cerca de un tercio de nuestros pacientes presentaban una FEVI < 50% en el momento del diagnóstico. Un trabajo⁹ sugirió que la presencia de una FEVI reducida es más frecuente en la AC-ATTR que en la AC-AL; en nuestra cohorte, hemos observado un resultado similar en el subgrupo que se estudió mediante resonancia magnética, sin diferencias entre los dos subtipos con respecto a la FEVI medida mediante ecocardiografía. De forma similar a lo descrito por otros autores^{2,18}, y dependiendo de la técnica de imagen empleada, entre el 30% y el 60% de nuestros pacientes presentaban hipertrofia ventricular izquierda con distribución septal asimétrica o sigmoide; estos patrones «atípicos» resultaron más frecuentes en pacientes con AC-ATTR que en pacientes con AC-AL. Por último, el subtipo AC-ATTR se caracterizó, en general, por una mayor expresividad en las pruebas de imagen, con mayores grosores miocárdicos, mayor dilatación auricular izquierda y mayor prevalencia de patrones de realce tardío con gadolinio. Por el contrario, la presencia de derrame pericárdico y fisiología restrictiva fue especialmente frecuente en pacientes con AC-AL.

La AC es una entidad con un pronóstico sombrío, especialmente el subtipo AC-AL^{6,9,15,19} y nuestra serie no constituye una excepción. Los pacientes con AC-AL presentaron una supervivencia media inferior a 6 meses, mientras que la supervivencia media de los pacientes con AC-ATTR fue algo superior a 3 años. La mayoría de los fallecimientos se debieron a causas cardiovasculares; es conocido que, pese al carácter multisistémico de esta enfermedad, la afectación cardiovascular es el principal determinante de su pronóstico adverso.

Los pobres resultados de supervivencia observados son atribuibles, en primer lugar, al evolucionado estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una alta prevalencia de hospitalización previa por IC, clases funcionales avanzadas y niveles elevados de biomarcadores séricos. Además, esta cohorte histórica comprende una época en la que apenas existían alternativas terapéuticas eficaces para los pacientes con AC. El tafamidis, fármaco con impacto pronóstico favorable en la AC-ATTR, únicamente se ha empleado en nuestro centro desde marzo de 2019, en el marco de

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model
MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(x):xxx-xxx

9

un protocolo de investigación. Si bien la mayoría de los pacientes con AC-AL recibieron tratamiento antineoplásico, el empleo de otras terapias como trasplante de precursores hematopoyéticos y trasplante cardíaco fue minoritaria. En este sentido, cabe destacar que, si bien la mortalidad del grupo AC-AL fue extraordinariamente elevada durante el primer año (56%), los pacientes que pudieron superar este periodo mostraron una aceptable supervivencia a medio plazo, tendiendo a igualarse a la de los pacientes con AC-ATTR. Este resultado podría reflejar la selección de un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico como consecuencia de una respuesta positiva al tratamiento de la enfermedad²⁰.

Los pacientes con AC presentan, además de una reducida expectativa vital, una importante morbilidad. La incidencia de ingresos hospitalarios por descompensación de IC fue cuantitativamente mayor en nuestra cohorte que la descrita en pacientes con IC de otras etiologías²¹. La carga de hospitalizaciones de causa no cardiovascular fue especialmente elevada en pacientes con AC-AL, como consecuencia de complicaciones relacionadas con el carácter sistémico de la enfermedad, como infecciones, toxicidad del tratamiento, insuficiencia renal, etc. Resulta, por último, especialmente llamativa la elevada proporción de pacientes con AC y enfermedad cerebrovascular, tanto prevalente como incidente, que ponemos en relación con su conocido alto riesgo tromboembólico²².

El análisis multivariante permitió identificar tres predictores independientes de un mayor riesgo de muerte en los pacientes con AC, incluyendo el subtipo AC-AL, el antecedente de hospitalización por IC y la clase funcional NYHA III-IV; por su parte, el tratamiento con fármacos betabloqueantes se asoció de forma independiente a una mayor supervivencia. Este hallazgo resulta sorprendente ya que, si bien no existen estudios que hayan abordado el posible efecto del tratamiento neurohormonal en pacientes con AC, la opinión más extendida es que deben usarse con cautela por los potenciales efectos deletéreos que puede conllevar la bradicardia, sobre todo en pacientes con fisiología restrictiva avanzada²³. Creemos necesarios futuros estudios, con un diseño dirigido, para abordar de forma apropiada estas hipótesis.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Dada su naturaleza observacional y retrospectiva, puede estar sujeto a sesgos típicos de información, selección y confusión. Además, su carácter unicéntrico conlleva las obligadas reservas de cara a la extrapolación de resultados a otras poblaciones. Por último, el trabajo aborda una cohorte histórica en la que se incluyen pacientes diagnosticados de AC a lo largo de un periodo temporal amplio; dados los rápidos avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, es posible que exista una cierta heterogeneidad en el perfil clínico y el pronóstico de los individuos estudiados.

Conclusiones

El estudio detallado de nuestra cohorte histórica de 105 pacientes con AC demuestra que existen diferencias notables en cuanto a la presentación clínica e historia natural de los subtipos AC-ATTR y AC-AL. Ambas entidades se asocian a un pobre pronóstico vital, siendo la mortalidad precoz especialmente elevada en los individuos con AC-AL. Nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar un diagnóstico temprano y de disponer de terapias que modifiquen eficazmente el curso de la enfermedad en los pacientes con AC.

Financiación

El grupo de investigación responsable de este estudio recibe financiación de modo regular procedente del Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>.

Bibliografía

- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 Through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
- González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895-904. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>.
- Lane T, Fontana M, Martínez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019;140:16-26. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169>.
- Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, Pombo-Otero J, et al. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico. *Cardiocr.* 2017;52:27-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiocr.2016.05.002>.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dunge J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000098>.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-94. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>.
- Grover P, Hung YY, Baer D, McGlothlin D, Weisshaar D, Zaroff J. Amyloid cardiomyopathy in a large integrated health care system. *Am Heart J*. 2019;216:42-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.008>.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501-17. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
- Kyle RA, Elers SG, Linscheid RL, Gaffey TA. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Natural history of 124 cases. *Am J Clin Pathol*. 1989;91:393-7. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/91.4.393>.
- Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42:1259-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.11.017>.
- Barge-Caballero G, López-Bargiela P, Pombo-Otero J, Pardo-Martínez P. Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). *Eur Heart J*. 2019;40:1307. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz128>.
- Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318:962-3. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9236>.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>.
- Cyrlle NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognosis significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1089-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.026>.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95:535-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028>.
- Martínez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:466-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>.
- Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005;165:1425-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1425>.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. *Med Clin (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

G Model

MEDCLI-5219; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

10

G. Barge-Caballero et al. / Med Clin (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

20. Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, Gu RS, Buadi FK, Dingli D, et al. Ten-year survivors in AL amyloidosis: characteristics and treatment pattern. *Br J Haematol*. 2019;187:588-94. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16096>.
21. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year Follow-Up Outcomes and Differences Across Regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1566>.
22. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490-7. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014>.
23. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>.

Cómo citar este artículo: Barge-Caballero G, et al. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras y por transtirretina: características clínicas, historia natural y predictores pronósticos. *Med Clin (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.031>

ANEXO 3

ANEXO 3

En este anexo se adjuntan las publicaciones de dos casos clínicos de AC diagnosticados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña en el marco de la investigación que conforma esta Tesis Doctoral.

El primero, publicado en febrero de 2019 en la revista internacional *The Lancet* – la segunda más relevante en el área médica con un factor de impacto en el año 2018 de 59,102 – , describe el característico signo de Popeye en un paciente con AC-ATTRwt.

El segundo, publicado en abril de 2019 en la revista internacional *European Heart Journal* – situada en el primer lugar de las 136 dedicadas específicamente al área de medicina cardiovascular con un factor de impacto en el año 2018 de 24,889 – , demuestra por primera vez en la literatura la presencia de depósitos de transtirretina en el tendón cuadricipital de un individuo vivo.

Barge-Caballero G, Gargallo-Fernandez P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. Popeye's sign, heart disease, and amyloidosis. Lancet. 2019;393(10173):e32.

Clinical Picture

Popeye's sign, heart disease, and amyloidosis

Gonzalo Barge-Caballero, Paula Gargallo-Fernández, Eduardo Barge-Caballero, María G Crespo-Leiro



A 69-year-old man presented to our cardiology clinic troubled by breathlessness on exertion. He had a history of hypertension, atrial fibrillation, and bilateral carpal tunnel syndrome. Physical examination showed jugular venous distension, bilateral ankle oedema, and a bunching of the right biceps when he flexed his arm—so-called Popeye's sign—indicating rupture of the proximal biceps tendon (figure and video); a rupture was confirmed by an ultrasound scan. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide was 7088 pg/mL (normal range for patients aged 0–74 years is less than 125 pg/mL). A 12-lead electrocardiogram showed low voltage in the limb leads, as well as a pseudo-infarct pattern in the precordial ones (appendix). A transthoracic echocardiogram showed left ventricular hypertrophy with a maximum wall thickness of 20 mm and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 40%. Cardiac MRI showed signs of myocardial infiltration. ^{99m}Tc-DPD scintigraphy showed grade 3 myocardial uptake (figure). Serum and urine immunoelectrophoresis and free light chain assays ruled out a monoclonal component. Genetic sequencing analysis of the transthyretin gene found no mutations. Tying all the findings together, a diagnosis of heart failure secondary to wild-type transthyretin amyloid (ATTRwt) cardiomyopathy was made. The patient was treated with a combination of diuretics—namely, furosemide 80 mg twice a day, hydrochlorothiazide 12.5 mg once a day, and spironolactone 100 mg once a day—but he did not respond well. He remained symptomatic with advanced

functional impairment and persistent signs of systemic venous congestion.

ATTRwt, previously known as senile systemic amyloidosis, is a disease that typically affects the heart and tendons of elderly patients. A history of bilateral carpal tunnel syndrome or, less frequently, spontaneous tendon rupture in a patient with heart failure and preserved or mildly depressed LVEF should raise clinical suspicion of the condition. A definitive diagnosis of ATTRwt cardiomyopathy can be confirmed non-invasively with a positive finding on ^{99m}Tc-DPD scintigraphy, together with the absence of a monoclonal component in serum and urine samples, and a normal genetic sequencing analysis of the transthyretin gene. Current therapy for patients with ATTRwt cardiomyopathy is limited, with diuretics for relief of cardiac congestion being the mainstay of treatment. However, a recent randomised, placebo-controlled trial, published in September 2018, showed a significant reduction in the risk of death and hospitalisation from cardiovascular causes in patients with ATTRwt cardiomyopathy treated with tafamidis, a transthyretin stabilising agent. Tafamidis is expected to be available for clinical use in the near future.

Contributors

We were all involved in the clinical care of the patient, and the writing and approval of the manuscript. Written consent for publication was obtained from the patient.

Acknowledgements

This work was co-funded by the European Regional Development Fund.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Lancet 2019; 393: e32

Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Complejo Hospitalario, Universitario A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, A Coruña, Spain, and Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, (G Barge-Caballero MD, M G Crespo-Leiro PhD); and Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain (P Gargallo-Fernández MD)

Correspondence to: Dr Gonzalo Barge-Caballero, Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Complejo Hospitalario, Universitario A Coruña, A Coruña 15006, Spain gonzalo.barge.caballero@sergas.es

See Online for Video

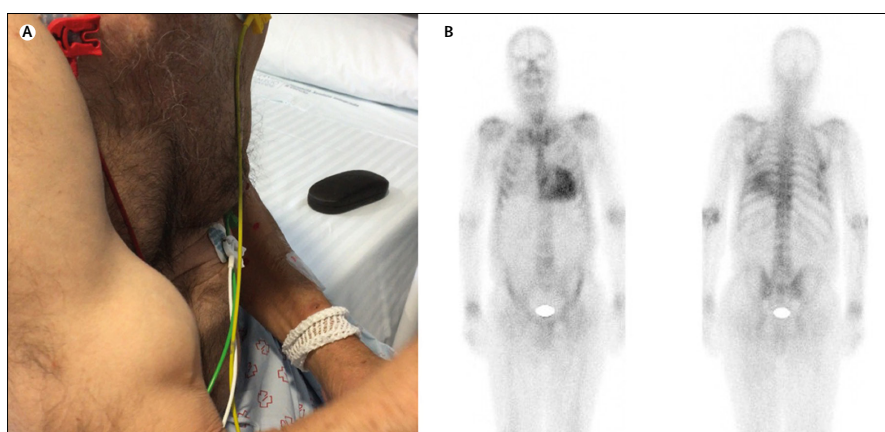


Figure: Popeye's sign in wild-type transthyretin amyloidosis

(A) Popeye's sign indicating rupture of the proximal biceps tendon. (B) ^{99m}Tc-DPD scintigraphy images from front and back show grade 3 myocardial uptake.

Barge-Caballero G, López-Bargiela P, Pombo-Otero J, Pardo-Martínez P. Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). Eur Heart J. 2019;40(16):1307.

CARDIOVASCULAR FLASHLIGHT

doi:10.1093/eurheartj/ehz128

Quadriceps tendon rupture in wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)

Gonzalo Barge-Caballero^{1,2,3,*}, Paula López-Bargiela⁴, Jorge Pombo-Otero⁵ and Patricia Pardo-Martínez^{1,2,*}

¹Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain; ²Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCv), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain;

⁴Department of Traumatology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain; and ⁵Department of Pathology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

* Corresponding author. Tel: +34 619636677, Fax: +34 981178258, Email: gonzalo.barge.caballero@sergas.es

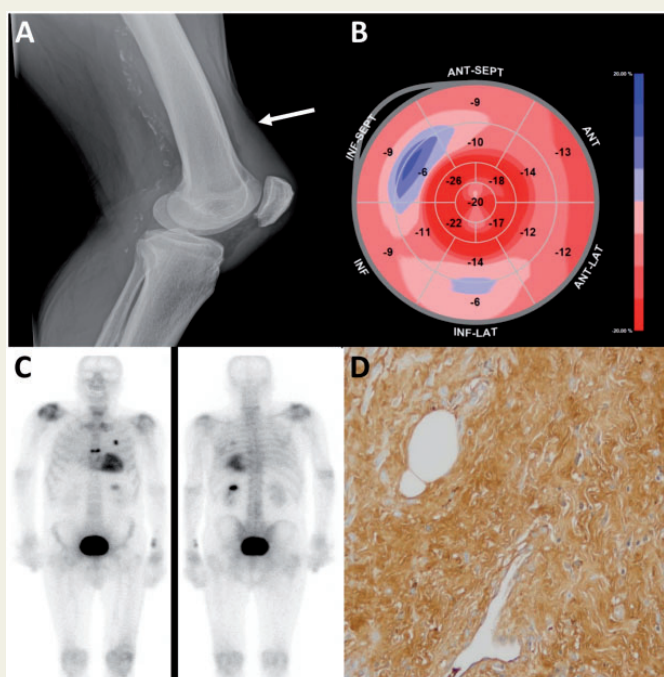
A 86-year-old man presented to the emergency department after a fall with acute pain and swelling of the left knee. Physical examination revealed a palpable defect in the suprapatellar region and the inability to perform an active straight leg raise. Lateral knee radiograph showed an obliteration of the quadriceps tendon shadow (Panel A), an indirect sign of its rupture, which was confirmed by ultrasound. Preoperative evaluation included a transthoracic echocardiogram that evidenced increased left and right ventricular wall thickness (18 mm and 8.6 mm, respectively) with normal left ventricular ejection fraction (Supplementary material online, Videos S1 and S2). Left ventricular longitudinal strain analysis showed a global value of -14.1% with a base-to-apex gradient, the so-called 'apical sparing' or 'cherry on top' pattern (Panel B). Therefore, we performed a ^{99m}Tc -DPD scintigraphy that demonstrated a Perugini Grade 3 cardiac uptake (Panel C). Serum immunoelectrophoresis (IFE), urine IFE, and serum free light chain (sFLC) assay ruled out a detectable monoclonal protein. These data allowed the non-invasive diagnosis of transthyretin amyloidosis (ATTR), so we considered unnecessary

to do an endomyocardial biopsy. Despite this, during the surgical repair of the quadriceps tendon a tissue sample was taken. It confirmed the presence of amyloid deposits characterized by positive immunostaining for transthyretin (Panel D). The absence of mutations in the transthyretin gene established the final diagnosis of wild-type (senile) ATTR (ATTRwt). Four days after surgery, the patient was discharged and he remained asymptomatic at the 3-month follow-up visit.

ATTRwt is a disease characterized by universal cardiac involvement. In addition, it may affect different ligaments and tendons (such as the proximal biceps brachii tendon). Herein, we present a case of ATTRwt and left quadriceps tendon rupture with anatomopathological demonstration of TTR amyloid deposits at that level.

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2019. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.



ANEXO 4

ANEXO 4

El estudio que nuclea esta Tesis Doctoral supuso el inicio en nuestro grupo de una línea de investigación específica en el ámbito de la AC. Entre otras cosas, gracias a ello hemos podido participar en el ensayo clínico ATTR-ACT – que demostró el beneficio pronóstico de tafamidis en la AC-ATTR – y posteriormente en su fase de extensión. En la actualidad, colaboramos en un proyecto multicéntrico de ámbito nacional cuyo objetivo principal es evaluar la prevalencia de AC-ATTR en pacientes con IC con FEVI preservada e hipertrofia ventricular izquierda.

Como reconocimiento a la experiencia demostrada en el campo de la AC en los últimos años, nuestro grupo ha sido invitado a elaborar 1 artículo de revisión y 2 editoriales en relación con esta patología. A continuación, se adjuntan dichas publicaciones.

Artículo de revisión en la revista Cardiacore

Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, Pombo-Otero J, Debén-Ariznavarreta G, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca?. Un enfoque práctico para el diagnóstico. Cardiacore. 2017;52(1):27-34.

CARDIOCORE. 2017;52(1):27-34

Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Artículo especial

¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico



How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis

Gonzalo Barge-Caballero^{a,*}, David Couto-Mallón^a, Eduardo Barge-Caballero^a,
María J. Paniagua-Martín^a, Roberto Barriales-Villa^b, Jorge Pombo-Otero^c,
Guillermo Debén-Ariznavarreta^d, José M. Vázquez-Rodríguez^a y María G. Crespo-Leiro^a

^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^b Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^d Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de febrero de 2016

Aceptado el 17 de mayo de 2016

On-line el 20 de junio de 2016

Conceptos generales

Amiloidosis es el término genérico utilizado para que hacer referencia al depósito en el tejido extracelular de fibrillas compuestas por fragmentos de bajo peso molecular de una gran variedad de proteínas. En condiciones normales, circulan de forma soluble como constituyentes del plasma, pero en ocasiones pueden sufrir un cambio conformacional de su estructura secundaria (plegándose con una morfología en

lámina beta antiparalela) que las convierte en un producto insoluble que favorece su fragmentación en subunidades de bajo peso molecular. Estos fragmentos se depositan en el espacio extracelular de los tejidos como agregados nodulares ramificados constituyendo, tras la unión de una serie de cofactores que contribuyen a su estabilidad, el material amiloide¹.

Aunque el material amiloide puede teñirse con diversas técnicas, la característica más típica es su tinción con rojo congo, tras lo cual adquiere birrefringencia verde manzana al exponerse a la luz polarizada. Esta característica se debe a la estructura química de los precursores proteicos que forman el amiloide, independientemente de su naturaleza, y es común

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2016.05.002>

1889-898X/© 2016 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

a todos ellos². En la mayor parte de las ocasiones, el subtipo de proteína amiloide únicamente se puede diferenciar con la utilización de técnicas inmunohistoquímicas.

La clasificación y la nomenclatura de los diferentes tipos de amiloidosis fue establecida por primera vez en el año 1998 por el Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis (ISA). Desde entonces, los depósitos de material amiloide se clasifican utilizando la letra mayúscula A seguida por la letra de denominación de la proteína acumulada, sin espacio entre ambas. La actualización más reciente de esta nomenclatura fue realizada en el año 2014³.

Amiloidosis cardíaca

La amiloidosis cardíaca (AC) es el depósito de material amiloide en el tejido extracelular cardíaco. Aparece más frecuentemente en el contexto de una afectación sistémica de la enfermedad, aunque también puede presentarse de forma localizada. La clínica cardiológica puede ser la primera manifestación, por lo que el cardiólogo presenta un papel muy relevante en su diagnóstico. Solo algunos subtipos de amiloidosis producen afectación cardíaca y cada uno de ellos lo hace con diferente severidad. Los 3 más frecuentes, en los que hay que centrar el diagnóstico diferencial, son: AL, ATTR (incluyendo sus 2 variantes, senil y hereditaria) y AA^{2,4}.

Amiloidosis AL

Existe un conjunto de enfermedades en las que se produce una proliferación inapropiada y exagerada de un único clon de células plasmáticas, por lo que reciben el nombre de discrasias de células plasmáticas o gammopatías monoclonales (GM). Estas células tumorales producen en grandes cantidades un único tipo de inmunoglobulina, denominado componente M. La amiloidosis AL está englobada dentro de las GM. En este caso, las células plasmáticas tumorales producen grandes cantidades del dominio variable de un único subtipo de cadena ligera (en el 75% de los casos de tipo lambda [λ]). Aunque poco prevalente, es la forma más frecuente de amiloidosis en los países desarrollados⁵. Como en otras GM, su incidencia aumenta a partir de la cuarta década de la vida, con una edad mediana de presentación de 64 años, y es más frecuente en varones.

La GM más frecuente es la GM de significado incierto (GMSI), representando el 60-70% del total y presentándose en el 5% de la población > 70 años. Por ello, la detección de un pico monoclonal durante el estudio diagnóstico de una amiloidosis no permite asumir que se trate de un tipo AL, especialmente en individuos de edad avanzada, puesto que podemos estar en frente de 2 entidades distintas de forma concomitante: una GMSI y una amiloidosis de etiología no AL^{6,7}.

Los pacientes con amiloidosis AL presentan afectación cardíaca en un 50% de los casos, predominando en el cuadro clínico en el 20-30% y presentándose de forma aislada en un 4%. El órgano más frecuentemente afectado es el riñón, apareciendo algún grado de disfunción renal en 2/3 de los pacientes. Un 70% de los individuos presentan hepatomegalia y hasta un 2% desarrollará ictericia colostática, afección esta última que comporta un pésimo pronóstico. La neuropatía

periférica, presente en un 20% de los pacientes, es una polineuropatía sensitivo-motora lentamente progresiva similar a la diabética. Otras afectaciones neurológicas características son el síndrome de túnel carpiano (10-20%) y la neuropatía autonómica (15%), responsable esta última de complicaciones severas y limitantes, como la disfunción eréctil o la hipotensión ortostática. La presencia de macroglosia o de púrpura periorbitaria son muy características y su combinación muy indicativa de amiloidosis AL, pero se presentan únicamente en un 10-15% de los casos.

Amiloidosis ATTR

La proteína precursora en esta ocasión es la transtiretina (TTR), también denominada prealbúmina (debido a que presenta un recorrido más rápido en comparación con la albúmina en los geles de electroforesis). Es una molécula con morfología tetraédrica y de síntesis principalmente hepática (un 98% del total, produciéndose el 2% restante en los plexos coroideos) que circula por la sangre y el líquido cefalorraquídeo actuando como transportador de la hormona tiroxina (T4) y la proteína de unión al retinol. Es precisamente de su función de donde deriva su nombre: transports thyroxine and retinol.

Tanto la proteína nativa como una forma mutada pueden actuar como precursoras en la formación del material amiloide. En el primer caso, nos encontramos ante una amiloidosis ATTR senil y en el segundo, ante una amiloidosis ATTR familiar. La primera suele presentarse en individuos > 60-70 años y en la totalidad de los casos existe afectación cardíaca; en la segunda, tanto la edad de presentación como la probabilidad de compromiso cardíaco varían en función del tipo de mutación que se trate.

Los depósitos amiloides sin significación clínica a nivel cardíaco son muy frecuentes en los ancianos. Pero en ocasiones estos depósitos son masivos y generan un compromiso de la función cardíaca con repercusión clínica. En la amiloidosis ATTR senil, la afectación cardíaca es universal y más frecuentemente ocurre de forma aislada. En un escaso porcentaje de pacientes pueden verse afectados también otros órganos, siendo los más frecuentes el pulmón, el riñón y los nervios periféricos.

La amiloidosis ATTR familiar es una enfermedad genética, con herencia autosómica dominante y elevada penetrancia. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 18 y existen más de 120 mutaciones descritas. El órgano afectado de forma predominante va a depender del tipo de mutación, existiendo 14 formas que se caracterizan por el compromiso cardíaco.

Amiloidosis AA

Este tipo de amiloidosis se presenta en el contexto de enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas y neoplasias, y es la forma más frecuente en países en vías de desarrollo. La proteína precursora es el amiloide A sérico, una apolipoproteína de síntesis hepática que actúa como reactante de fase aguda. El órgano más precoz y frecuentemente afectado es el riñón (80% de los pacientes), apareciendo habitualmente también hepatomegalia y síntomas derivados del depósito amiloide en

el tubo digestivo. La afectación cardíaca es poco frecuente (5%) y generalmente asintomática.

Manifestaciones clínicas derivadas de la afectación cardíaca

La infiltración del tejido extracelular cardíaco por el material amiloide provoca un incremento del grosor del órgano, lo que lleva a un aumento de su rigidez y una alteración progresiva de la función diastólica. Esto implica la aparición de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (IC), tanto izquierda como derecha, dado el compromiso biventricular. En fases avanzadas, la infiltración amiloide facilita la necrosis miocitaria y su sustitución por tejido fibrótico, desembocando en un proceso de remodelado cardíaco con dilatación de las cavidades y alteración de la función sistólica.

El material amiloide infiltra aurículas y ventrículos por igual, lo que puede generar una disfunción electromecánica auricular que favorece el estasis sanguíneo y aumenta el riesgo de formación de trombos, incluso en ritmo sinusal⁸. Por ello, los pacientes con AC tienen alto riesgo de fenómenos tromboembólicos, especialmente aquellos con amiloidosis AL o fibrilación auricular⁹.

Los depósitos amiloides también infiltran las arterias coronarias, habitualmente afectando a la microvasculatura y respetando los vasos epicárdicos. Esto genera isquemia y necrosis miocitaria que pueden expresarse en forma de angina y también contribuyen al remodelado cardíaco citado previamente¹⁰.

Los episodios presincoales y sincopales son frecuentes. Existen varios mecanismos que participan en su aparición, como la neuropatía autonómica o la incapacidad del corazón infiltrado para mantener un gasto cardíaco adecuado. Este último es el responsable en la mayor parte de los casos de la aparición de episodios sincopales con el esfuerzo, marcador de mal pronóstico y elevada mortalidad a corto plazo¹¹. En ocasiones, los eventos arrítmicos subyacen como responsables de este tipo de eventos, tratándose generalmente de bradiarritmias y siendo las arritmias ventriculares excepcionales protagonistas¹².

Evaluación inicial del paciente con amiloidosis cardíaca

Exploración física

Aunque puede ofrecernos en ocasiones una serie de hallazgos que indiquen el diagnóstico, la mayor parte de las veces va a resultar inespecífica y compatible con muchas otras causas de IC. El dato semiológico más específico es la coexistencia de macroglosia y una púrpura periorbitaria, resultando su presencia en un paciente con IC prácticamente patognomónica de amiloidosis, concretamente del tipo AL.

Electrocardiograma de 12 derivaciones

La alteración electrocardiográfica asociada clásicamente con una mayor rentabilidad diagnóstica en la AC es la presencia de bajos voltajes en las derivaciones de los miembros

(definido como un QRS $\leq 0,5$ mV) (fig. 1). Sin embargo, este hallazgo se encuentra únicamente en un 50% de los pacientes con amiloidosis AL, en un 40% de los que presentan amiloidosis ATTR senil y en un 25% de aquellos con amiloidosis ATTR familiar. Otros parámetros utilizados para definir la presencia de bajos voltajes en el ECG son la existencia de un QRS ≤ 1 mV en las derivaciones precordiales o un índice de Sokolow-Lyon $< 1,5$ mV. Un estudio publicado recientemente¹³ ha encontrado que este último parámetro resulta el más rentable para el diagnóstico de la AC, presentando una prevalencia de aparición del 60% y sin existir diferencias entre los diferentes subtipos de amiloidosis.

Otras alteraciones electrocardiográficas que nos podemos encontrar son un patrón de pseudoinfarto (20-50%, siendo el más frecuente anteroseptal) (fig. 2), un intervalo PR prolongado (20-30%) e incluso criterios de crecimiento ventricular izquierdo (10-15%).

Pruebas diagnósticas en la amiloidosis cardíaca

Ecocardiograma transtorácico

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es la prueba de elección para iniciar el proceso diagnóstico, debiendo tener en cuenta que los diferentes subtipos de la enfermedad presentan hallazgos indistinguibles.

La alteración más precoz es un incremento del grosor de la pared biventricular, con la consiguiente alteración de la función diastólica. El patrón generalmente es concéntrico y simétrico, siendo poco común el acúmulo asimétrico del material amiloide a nivel del septo interventricular (5% de los casos)¹⁴. Con la progresión de la enfermedad también aumenta el grado de disfunción diastólica, llegando a presentarse incluso en estadios avanzados un compromiso de la función sistólica.

La presencia de derrame pericárdico es muy frecuente (40-60%), siendo generalmente de grado ligero y sin repercusión clínica.

La infiltración miocárdica por el material amiloide provoca un aumento parcheado de su ecogenicidad, dándole un aspecto ecocardiográfico granulado (*sparkling*) que ha sido propuesto como un dato muy indicativo de esta enfermedad. Sin embargo, este patrón se encuentra únicamente en un 26-36% de los pacientes, lo que lo convierte en un hallazgo poco útil para el diagnóstico de la AC¹⁵.

Las técnicas de strain también resultan de utilidad en la evaluación diagnóstica de la AC. De forma característica, se produce una reducción de la contractilidad longitudinal que es mucho más marcada que la presente en otras cardiopatías que cursan con engrosamiento ventricular, como la miocardiopatía hipertrófica. También se produce un patrón típico de alteración de la contractilidad radial, caracterizado por una afectación marcada a nivel basal con normalidad de los parámetros de deformidad apicales¹⁶.

En resumen, los hallazgos ecocardiográficos en muchos casos van a resultar inespecíficos y comunes a otras cardiopatías. La combinación de estos con la información aportada por el electrocardiograma goza de una mayor rentabilidad

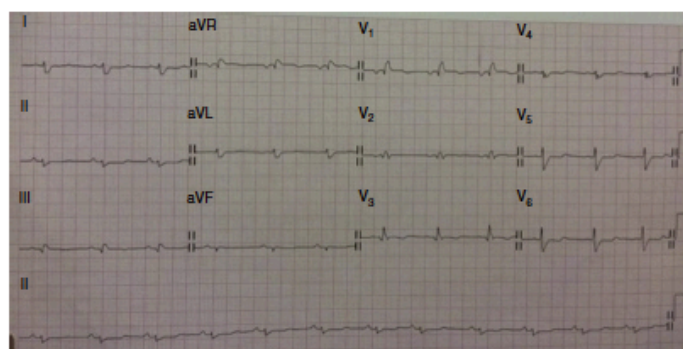


Figura 1 – Electrocardiograma típico de un paciente con amiloidosis cardíaca mostrando bajos voltajes en las derivaciones de los miembros (QRS \leq 0,5 mV).

diagnóstica, presentando una sensibilidad de entre el 72 y el 79%, y una especificidad del 91-100%.

Resonancia magnética nuclear

Además de una mejor caracterización de la morfología cardíaca, la resonancia magnética nuclear (RM) tiene la ventaja añadida respecto al ETT de poder obtener imágenes de realce tardío con gadolinio (RTG), técnica que permite indicar fuertemente el diagnóstico de AC en gran parte de los casos (alcanzando una sensibilidad del 86-88% y una especificidad del 86-90%). Se han descrito varios patrones de RTG indicativos de esta enfermedad, pero es el realce subendocárdico global en anillo el que se presenta con más frecuencia y el que clásicamente se ha asociado a la AC¹⁷. La mayor cantidad de información obtenida con la RM permite una detección más precoz de la enfermedad y facilita el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con un aumento del grosor miocárdico.

En los últimos años, se ha desarrollado una técnica para el estudio de la AC que presenta la ventaja de no precisar administración de gadolinio, conocida como T1-mapping. Con ella es posible una detección más precoz de la enfermedad en comparación con el estudio del patrón de RTG, permite la cuantificación del depósito amiloide y sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial entre los subtipos de amiloidosis AL y ATTR¹⁸.

Imagen nuclear

Esta técnica se fundamenta en la utilización de radiofármacos, compuestos constituidos por 2 componentes: una molécula ávida por un tejido concreto y un radiofármaco, cuya actividad radiactiva es posible detectar.

Al inicio de la década pasada, comenzó a estudiarse la utilidad potencial del ^{99m}Tc asociado a otra molécula, el ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD). Esta molécula se deposita en aquellos tejidos con un alto contenido en calcio, pero también se caracteriza por presentar

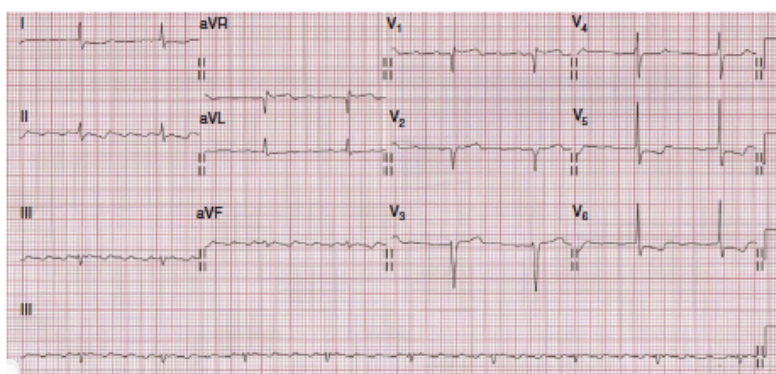


Figura 2 – Otro ejemplo de electrocardiograma en la amiloidosis cardíaca, donde además de los bajos voltajes en las derivaciones de los miembros puede apreciarse un patrón de pseudoinfarto anterosseptal.

CARDIOCORE. 2017;52(1):27-34

31

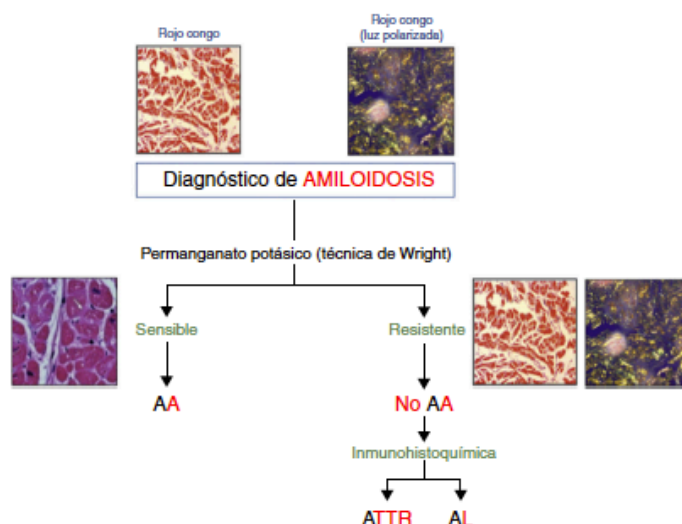


Figura 3 – Diagnóstico anatomopatológico de la amiloidosis y diferenciación de los subtipos.

una gran avidez por los depósitos amiloides del subtipo ATTR. El primer estudio con este fármaco demostró una captación cardíaca del radiofármaco en la totalidad de los pacientes con amiloidosis ATTR demostrada y en ninguno de los que presentaban el subtipo AL o pertenecían al grupo de controles sanos¹⁹. Sin embargo, esta diferenciación no siempre es tan marcada, habiéndose comprobado que hasta un tercio de los pacientes con amiloidosis AL pueden presentar captación ligera del radiofármaco a nivel cardíaco²⁰. Debido a esto, se ha propuesto una clasificación en 4 grupos en función de la intensidad de la captación de la molécula:

- Grado 0: ausencia de captación cardíaca, captación ósea normal.
- Grado 1: captación cardíaca ligera, menor que la captación ósea.
- Grado 2: captación cardíaca moderada, mayor que la captación ósea que se encuentra atenuada.
- Grado 3: captación cardíaca intensa, captación ósea ligera o ausente.

Así, se consideran los grados 2 y 3 indicativos de amiloidosis ATTR, pudiendo presentarse los grados 0 y 1 en el resto de subtipos de AC e individuos sanos.

Biopsia tisular

La demostración histológica de la presencia del depósito amiloide es una condición *sine qua non* para el diagnóstico definitivo de la enfermedad. La muestra tisular puede obtenerse de órganos sin expresión clínica (p. ej., grasa subcutánea abdominal, mucosa rectal o glándulas salivales menores), siendo esta opción un procedimiento seguro pero con baja

sensibilidad en los casos de amiloidosis localizada, por lo que debe reservarse para pacientes con afectación multiorgánica. Alternativamente, puede plantearse la toma de la muestra de un órgano afectado clínicamente (p. ej., corazón o riñón). En este caso, el riesgo de complicaciones es mayor, pero aumenta la capacidad diagnóstica. Esta opción debería plantearse en los casos sin afectación sistémica o si la sospecha diagnóstica persiste a pesar de un resultado negativo de una biopsia obtenida de un tejido sin expresión clínica.

El examen microscópico de la muestra del tejido afectado evidencia la presencia de depósitos de material hialino amorfo localizados predominantemente en el espacio extracelular. Se tiñe con diferentes tinciones (tioflavina T, azul alcian), pero es la captación de rojo congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana al ser sometido al microscopio de luz polarizada lo que resulta más definitorio.

Diagnóstico del subtipo de amiloidosis cardíaca

Una vez confirmado el diagnóstico, es fundamental establecer el subtipo, puesto que el tratamiento etiológico difiere. Para ello, a lo largo del proceso diagnóstico deberemos solicitar una serie de pruebas complementarias con esta intención.

Determinación del componente monoclonal

Dado que el subtipo de amiloidosis AL es el más frecuente en nuestro medio, la batería de pruebas complementarias que se realizan a un paciente con sospecha de la enfermedad debe incluir la determinación del componente monoclonal. Para ello, ha de solicitarse una electroforesis de sangre y orina (permite la detección y la cuantificación del componente monoclonal, siendo positivo en un 50% de los casos), un estudio de

32

CARDIOCORE. 2017;52(1):27-34

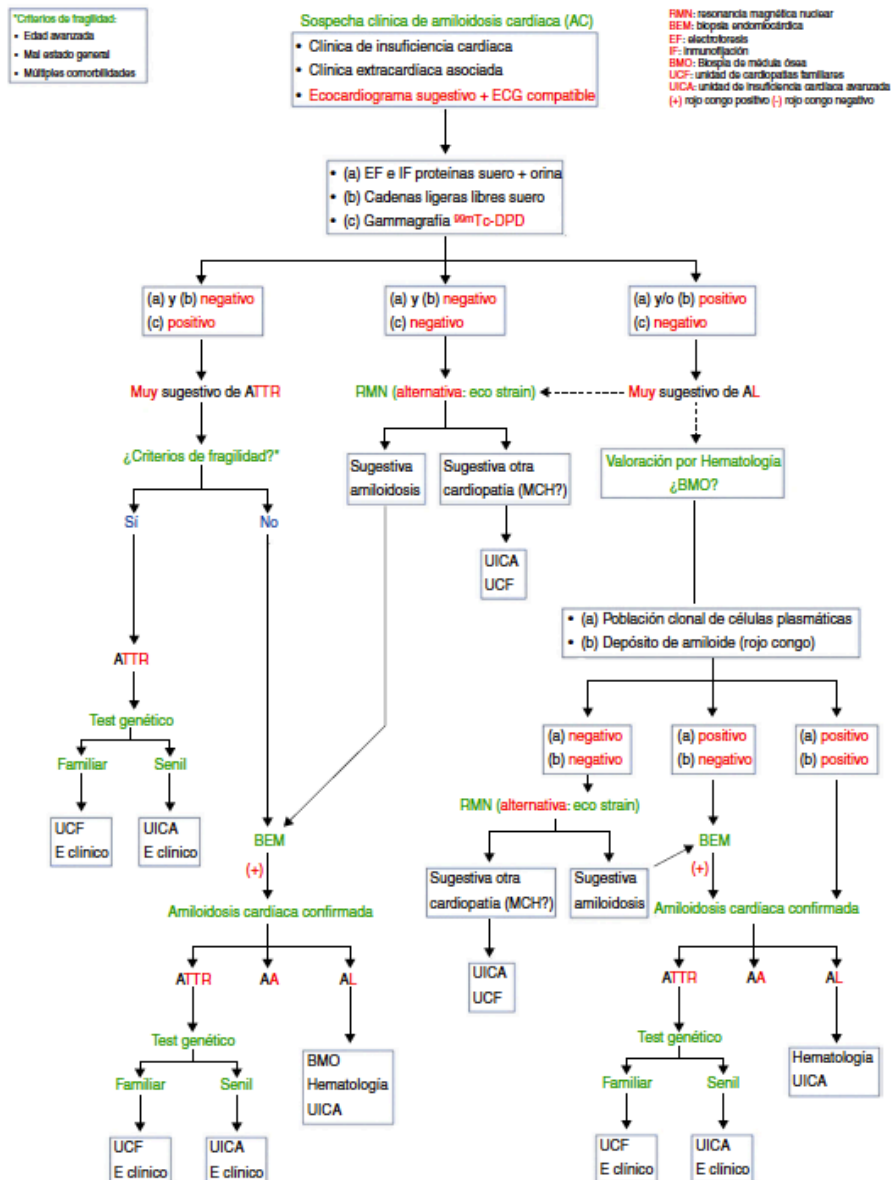


Figura 4 – Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

inmunofijación de sangre y orina (permite la detección y tipificación del componente monoclonal, siendo positivo en un 90% de los casos) y un estudio de cuantificación por nefelometría (Freelite®) de cadenas ligeras en sangre (positivo en un 99% de los casos)²¹. Aunque la positividad de esta determinación

en el contexto de un paciente con otros datos indicativos de amiloidosis apoya el diagnóstico de la enfermedad, y en concreto del subtipo AL, por sí sola no permite la confirmación definitiva. Este hecho se ilustra con los resultados de un estudio que incluyó a 350 pacientes con confirmación histológica

de amiloidosis, ausencia de historia familiar de la enfermedad y la presencia de componente monoclonal. Hasta un 10% de ellos presentaban una mutación del gen de la proteína TTR⁶. Por tanto, es relativamente frecuente encontrar un pico monoclonal en pacientes, generalmente de edad avanzada, con amiloidosis. Ello no puede llevar por sí solo a asumir el diagnóstico de un subtipo AL, puesto que en un porcentaje no desdeñable de casos podemos estar delante de una GMSI que se presenta de forma concomitante con una amiloidosis no AL⁷.

Imagen nuclear

Los estudios nucleares con ^{99m}Tc-DPD que resultan positivos son altamente específicos para un subtipo de amiloidosis, la ATTR, por lo que esta prueba desempeña un papel fundamental en el diagnóstico diferencial.

Tinciones histológicas

La confirmación definitiva del subtipo de amiloide únicamente vamos a obtenerla con el estudio anatomopatológico. Tras confirmar la presencia de material amiloide con la tinción de rojo congo, se somete a la muestra a una solución de permanganato potásico (técnica de Wright). Si tras ello el tejido ha dejado de teñirse, se tratará de un depósito amiloide de tipo AA; por el contrario, si persiste la tinción de rojo congo, nos encontraremos ante un depósito amiloide de tipo no AA. Para diferenciar entonces el subtipo de amiloidosis, hay que recurrir a tinciones específicas de inmunohistoquímica, que van a establecer el diagnóstico en un amplio porcentaje de casos (fig. 3). Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estas tinciones no alcanzan el 100%, por lo que en casos equívocos debe utilizarse una técnica de microdissección con láser seguida de una espectrometría de masa, técnica que alcanza una mayor rentabilidad diagnóstica²².

Algoritmo diagnóstico

Para finalizar, exponemos a continuación el algoritmo que es utilizado durante el proceso diagnóstico de la AC en nuestro centro, elaborado con la intención de protocolizar los pasos a seguir ante la sospecha clínica de esta entidad (fig. 4).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583-96.
- García-Pavía P, Tomás-Esteban MT, Rapezzi C, et al. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797-808.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21:221-4.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112:2047-60.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1786.
- Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: Patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*. 2006;107:3489.
- Dubrey SW, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: Evidence of atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995;74:541.
- Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116:2420.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol*. 1979;44:413-7.
- Chamathi B, Dubrey SW, Cha K, et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1242-5.
- Sayed RH, Rogers D, Khan F, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36:1098-105.
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1089-93.
- Philippakis AA, Falk RH. Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: Treatment with disopyramide. *Circulation*. 2012;125:1821.
- Falk RH, Plehn JF, Deering T, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1987;59:418-22.
- Engvall C, Henein M, Holmgren A, et al. Can myocardial strain differentiate hypertrophic from infiltrative etiology of a thickened septum? *Echocardiography*. 2011;28:408.
- Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;2:1369.
- Fontana M, Banypersad S, Treibel TA, et al. AL and ATTR cardiac amyloid are different: native T1 mapping and ECV detect different biology. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16 Suppl 1:P341.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076.

34

CARDIOCORE. 2017;52(1):27-34

-
20. Haro-del-Moral F, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M. Role of cardiac scintigraphy with 99mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:440-6.
 21. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: Prognostic value and correlations with clinical features. *Blood.* 2010;116:5126.
 22. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114:4957.

Editorial en la revista REC:Cardioclinics

Barge-Caballero G, Barriaes-Villa R, Crespo-Leiro MG. Cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. REC Cardioclinics. 2019;54(1):9-12.

REC CARDIOCLINICS. 2019;54(1):9-12

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina**Paradigm shift in the diagnosis and treatment of transthyretin-related cardiac amyloidosis****Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c,*}, Roberto Barriales-Villa^{b,c,d} y María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}**^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^c Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España^d Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

El término amiloidosis hace referencia al depósito en el espacio extracelular de los tejidos del organismo de un material denominado amiloide, lo que provoca una alteración estructural y funcional de los distintos órganos¹. El material amiloide se constituye a partir del acúmulo de fragmentos insolubles de bajo peso molecular de un determinado tipo de proteína que, tras sufrir un cambio conformacional de su estructura secundaria, se vuelve inestable. La característica anatomopatológica más distintiva de este material es su tinción con rojo Congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada².

Se conocen cerca de 40 proteínas que en humanos pueden dar lugar a la formación de material amiloide, pero solo 5 de ellas lo hacen de manera significativa a nivel cardíaco³: apolipoproteína A, fibrinógeno, amiloide sérico A, cadenas ligeras y transtirretina. Las dos últimas van a ser las responsables de la aparición de amiloidosis por cadenas ligeras (AL) y por transtirretina (ATTR), los dos tipos más frecuentes que vamos a encontrar en pacientes con amiloidosis cardiaca.

La AL forma parte de un conjunto de enfermedades conocido como gammopatías monoclonales, caracterizadas por la proliferación inapropiada de un único clon de células plasmáticas que producen grandes cantidades de una sola clase de inmunoglobulina (Ig). En este caso, las células tumorales elaboran únicamente el dominio variable de un tipo de cadena ligera (lambda [λ] en el 75% de los casos). Clásicamente se ha considerado la AL como la forma más frecuente de amiloidosis cardiaca en los países desarrollados, pero es probable que esto se haya debido, como veremos más adelante, a una marcada tendencia al infradiagnóstico de la ATTR¹.

La proteína precursora en la ATTR es la transtirretina, también denominada prealbúmina. Se trata de una molécula con morfología tetramérica y de síntesis principalmente hepática (una pequeña proporción se sintetiza en los plexos coroideos y en la retina) cuya función es la de transportar la hormona tiroxina (T4) y la proteína de unión al retinol (de ahí recibe su nombre: TRANSporta Tiroxina y RETINol)². En condiciones normales esta proteína presenta una tendencia natural a la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

<https://doi.org/10.1016/j.recl.2018.12.007>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

fragmentación en unidades de menor tamaño y peso molecular que pueden acumularse en los tejidos y dar lugar a la formación de depósitos amiloides sin repercusión clínica, como lo demuestra su hallazgo a nivel cardíaco en un 25% de autopsias realizadas a individuos >80 años de la población general. Sin embargo, la presencia de determinadas mutaciones puntuales en el gen que codifica la proteína o simplemente una mayor predisposición individual pueden favorecer que estos depósitos provoquen una disfunción de los órganos afectados y causar las dos variantes clínicas de la ATTR: la hereditaria o *mutant* (ATTRm) y la natural o *wild type* (ATTRwt)³.

La ATTRm se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia variable, y su prevalencia es inferior a 1:100.000 habitantes¹. El gen que codifica la transtirretina se encuentra en el cromosoma 18, habiéndose descrito más de 120 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Esta entidad se caracteriza por la afectación neurológica (a nivel del sistema nervioso periférico, lo que se conoce como polineuropatía amiloidótica familiar [PAF]) y cardíaca, predominando una u otra en función de cuál sea la mutación causal.

La ATTRwt es una enfermedad claramente relacionada con la edad, razón por la cual con anterioridad se denominaba amiloidosis senil. Sin embargo, dado que cada vez son más los casos diagnosticados en la sexta década de la vida, este término ha caído en desuso. De igual modo, era considerada una patología prácticamente exclusiva de varones, pero estudios recientes han demostrado que hasta un 20% de los individuos que la padecen son mujeres⁴. No existen datos sólidos sobre la prevalencia de la ATTRwt, pero en líneas generales siempre ha sido considerada una enfermedad rara. No obstante, evidencia actual lleva a pensar que es mucho más común de lo que se creía y que probablemente se trate de la forma de amiloidosis cardíaca más frecuente^{5,6}. La ATTRwt afecta de manera constante al corazón y en menor medida a los tendones y ligamentos de los individuos que la padecen. Estas manifestaciones extracardiacas suelen preceder al diagnóstico de la cardiopatía en varios años e incluyen el síndrome de túnel carpiano, la estenosis de canal lumbar y la rotura traumática del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial (sugerida a la exploración física por la presencia del llamado signo de Popeye⁷).

La sospecha diagnóstica de ATTR se establece por la conjunción de varios elementos sugestivos obtenidos de la historia clínica, la exploración física y algunas pruebas complementarias fundamentales, como el electrocardiograma y el ecocardiograma transtorácico, pero ello no va a ser suficiente en ningún caso para realizar el diagnóstico definitivo de la enfermedad². Hasta hace unos años lo único que lo permitía era demostrar la presencia de depósitos amiloides en una muestra histológica de algún órgano afectado. Dado que en muchos casos esta entidad solo se expresa a nivel cardíaco, era frecuente necesitar la realización de una biopsia endomiocárdica, prueba invasiva que no era raro eludir dada la habitual fragilidad y la edad avanzada de los pacientes, sumado a la consideración por parte de los profesionales de ser un estudio prescindible por la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces³.

Sin embargo, en la actualidad es posible llevar a cabo el diagnóstico de ATTR de manera no invasiva, hecho que

sin lugar a dudas ha contribuido a incrementar el número de casos detectados. En el año 2016 Gillmore et al.⁸ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que evaluaban la capacidad diagnóstica de un algoritmo que incluía la realización de una gammagrafía ósea con bifosfonatos (podía ser utilizado uno de los siguientes: hidroximetilén-difosfonato [HMDP], pirofosfato [PYP] o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico [DPD]) marcados con ^{99m}Tc y la búsqueda de una proteína monoclonal con la realización de electroforesis e inmunofijación en sangre y orina junto con la determinación de cadenas ligeras libres en sangre. Los investigadores observaron que la combinación de una gammagrafía ósea con captación cardíaca de grado 2 o 3 y la ausencia de una proteína monoclonal en sangre y orina tenía una especificidad y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de ATTR del 100%. De esta manera se logra establecer por tanto el diagnóstico de certeza de la enfermedad sin necesidad de hacer pruebas invasivas con potencial riesgo de complicaciones, quedando simplemente evaluar mediante técnicas de secuenciación del gen de la transtirretina la existencia o no de alguna mutación que permita diferenciar la variante ATTRm de la ATTRwt.

El tratamiento de la afección cardíaca en la ATTR se centraba de manera exclusiva en el manejo de las complicaciones, como la insuficiencia cardíaca o los trastornos del ritmo. En este aspecto, la enfermedad presenta una serie de peculiaridades que es importante tener en cuenta. Los diuréticos utilizados para el manejo de la congestión son la piedra angular del tratamiento, pero su instauración ha de realizarse de manera cuidadosa dado el mayor riesgo de hipotensión arterial en estos pacientes, sobre todo los afectados por la variante ATTRm, al asociar con frecuencia disfunción autonómica³. La marcada fisiología restrictiva de los corazones afectados por el material amiloide hace que el volumen latido sea prácticamente fijo, lo que implica que el gasto cardíaco sea muy dependiente de la frecuencia. En consecuencia, es preferible evitar la utilización de los bloqueadores beta, a no ser que sean estrictamente necesarios para el control de las taquiarritmias, situación en la que sería preferible optar por otra alternativa como la amiodarona. Otras opciones, como los antagonistas del calcio o la digoxina, están de entrada contraindicados en la ATTR dada la mayor probabilidad de toxicidad⁹. Finalmente, decir que el riesgo de eventos tromboembólicos en la amiloidosis cardíaca por transtirretina es tan elevado que el tratamiento anticoagulante está indicado en todos los pacientes con fibrilación auricular independientemente de la puntuación obtenida en la escala CHA₂DS₂-VASc. Es más, la presencia de parámetros sugestivos de mala función auricular obtenidos por ecocardiografía pueden llevar a instaurar la anticoagulación incluso en ritmo sinusal¹⁰.

Son diversas las terapias que han sido desarrolladas para el tratamiento específico de la ATTR. La evidencia disponible hasta hace poco justificaba su empleo únicamente en pacientes con ATTRm y PAF. Las dianas terapéuticas sobre las que van a actuar son fundamentalmente tres: bloqueando la síntesis de transtirretina a nivel hepático, estabilizando el tetrámero en sangre para evitar su fragmentación o eliminando los depósitos de amiloide de los tejidos⁹.

El trasplante hepático fue la primera terapia específica utilizada de forma eficaz en la ATTRm con afectación predominantemente neurológica, al eliminar la fuente principal de producción de la proteína mutada. Sin embargo, se trata de un procedimiento agresivo no exento de complicaciones y que obliga a la instauración de inmunosupresión crónica, lo que ha incentivado la búsqueda de alternativas farmacológicas.

El grupo farmacológico más estudiado ha sido el de los estabilizadores de la transtirretina, principalmente tafamidis y difunisal, ambos de administración oral. Coelho et al.¹¹ condujeron un ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad del uso de tafamidis en pacientes con PAF por transtirretina en estadios iniciales. Aunque no se observaron diferencias significativas en los objetivos coprimarios (evaluación del cambio de puntuación en un test funcional y en otro de calidad de vida), hubo una tendencia en la cohorte de tratamiento a menor progresión de la enfermedad. Estos resultados fueron suficientes para que diversas agencias del medicamento, entre ellas la europea, aprobasen su uso en este grupo de pacientes. Conclusiones similares se obtuvieron en un ensayo clínico realizado con difunisal, dada su capacidad para retrasar la progresión del daño neurológico y preservar la calidad de vida¹².

Recientemente se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos fase 3 que evaluaron la utilidad frente a placebo de 2 bloqueadores de la producción hepática de transtirretina en pacientes con PAF: inotersén (un oligonucleótido antisentido de administración subcutánea)¹³ y patisirán (una molécula de ARN de interferencia de administración intravenosa)¹⁴. Ambos obtuvieron resultados claramente favorables, consiguiendo mejorar la sintomatología y la calidad de vida en el grupo de tratamiento.

Hasta hace unos meses, ninguna de las terapias desarrolladas para el tratamiento específico de la ATTR había demostrado un sólido beneficio respecto al daño cardíaco. De ahí la extraordinaria relevancia del ensayo clínico ATTR-ACT, cuyos resultados fueron comunicados el pasado mes de agosto durante la celebración del congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 y posteriormente publicados en *The New England Journal of Medicine*¹⁵. Se trata de un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, internacional, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron un total de 441 pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina (335 ATTRwt y 106 ATTRm) que fueron aleatorizados a recibir tafamidis (80 mg o 20 mg, 264 pacientes) o placebo (177 pacientes) durante un periodo de seguimiento de 30 meses. El tratamiento con tafamidis se asoció a una reducción significativa del 30% de la mortalidad total y del 32% de los ingresos de causa cardiovascular, sin que ello se relacionase con un aumento significativo de la incidencia de efectos secundarios. Además, la utilización del fármaco se asoció con una menor reducción de la capacidad funcional (evaluada con el test de los 6 minutos) y de la calidad de vida. Resulta interesante destacar que mientras que el efecto sobre los síntomas se presentaba a partir de los 6 meses de tratamiento, había que esperar aproximadamente 18 meses para comenzar a observar un beneficio respecto a la mortalidad. Los autores explican este hallazgo por el tiempo que lleva alcanzar el remodelado ventricular, sirviendo de justificación para insistir en un diagnóstico y un tratamiento precoces de la enfermedad.

Considerada clásicamente una enfermedad rara, es probable que la ATTR sea la forma más frecuente de amiloidosis con afección cardíaca, particularmente la variante ATTRwt. Evidencia creciente apoya esta hipótesis, aunque son necesarios más estudios que permitan conocer con exactitud su prevalencia real en la población general. Los avances en el conocimiento de su fisiopatología y la posibilidad de establecer un diagnóstico de certeza sin la necesidad de llevar a cabo pruebas invasivas son los principales responsables del aumento del número de casos detectados al que hemos asistido en los últimos años. La realización de una exhaustiva historia clínica y una exploración física dirigida, así como una adecuada interpretación de las pruebas complementarias esenciales (como el electrocardiograma y el ecocardiograma), son claves en la búsqueda de datos sugestivos que permitan sospechar esta entidad. Finalmente, la evidencia reciente de un efecto beneficioso de tafamidis en pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina, demostrando una reducción significativa de la mortalidad y los ingresos de causa cardiovascular, abre un horizonte de esperanza y supondrá sin lugar a dudas un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad una vez el fármaco esté disponible para su uso en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117-124.
2. Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, et al. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardiaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico. *Cardioren*. 2017;52:27-34.
3. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991-1004.
4. González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895-1904.
5. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-2594.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879-2887.
7. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318:962-963.
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
9. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:12-26.

10. Feng D, Syed IS, Marfnez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490-2497.
11. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-792.
12. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.
13. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
14. Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
15. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.

Editorial en la revista JACC: Case Reports

Barge-Caballero G, Crespo-Leiro MG, Vidal-Pérez RC. Light chain cardiac amyloidosis. A heart with 2 very different ventricles? JACC Case Reports. 2019;1(3):367-8.

JACC: CASE REPORTS

VOL. 1, NO. 3, 2019

© 2019 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

EDITORIAL COMMENT

Light-Chain Cardiac Amyloidosis



A Heart With 2 Very Different Ventricles?*

Gonzalo Barge-Caballero, MD,^{a,b,c} María G. Crespo-Leiro, PhD,^{a,b,c} Rafael C. Vidal-Pérez, PhD^d

Amyloidosis is a generic term that refers to the deposition of a substance called amyloid in the extracellular matrix of body tissues. This substance is constituted from the accumulation of insoluble fragments of a certain type of protein. The most distinctive pathological characteristic of amyloid deposits is its staining with Congo red and the acquisition of an apple-green birefringence under polarized light. This characteristic is common to all types of amyloid, so other techniques (e.g., immunohistochemistry or mass spectrometry) are necessary to show the responsible protein (1).

In humans, 36 proteins can lead to the formation of amyloid material (2), but only 5 of them are associated with significant cardiac involvement: apolipoprotein A, fibrinogen, serum amyloid protein A, light chains, and transthyretin (TTR). The last 2 are the cause of light-chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis, the 2 main types of this disease that affect the heart (3).

AL is included in a group of blood malignancies called monoclonal gammopathies or plasma cell dyscrasias. These disorders are characterized by inappropriate proliferation of a single clone of plasma cells that produce large amounts of a single class of immunoglobulin. In the case of AL, tumor cells only elaborate the variable domain of 1 type of light chain (λ in 75% of cases), which is the precursor protein for the formation of amyloid material (4).

Heart involvement predicts poor prognosis in AL, and biomarkers of cardiac injury are considered valid predictors of survival. Thus, one of the most commonly used prognostic classification models (the revised Mayo staging system) includes both biomarkers, together with the serum-free, light-chain levels (5). In addition, cardiac involvement limits the use of traditional treatment options, and these patients are often ineligible for autologous stem cell transplant (SCT) due to high treatment-related mortality. Regimens that include proteasome inhibitors (e.g., bortezomib, ixazomib) are currently the standard for upfront therapy in these cases because of their superior response rates over other regimens. Other novel agents such as daratumumab (a humanized monoclonal antibody that targets CD38) are promising for the treatment of patients with AL cardiac amyloidosis (CA_{AL}). Based on data from early phase studies, this drug appears to be a safe and well-tolerated alternative (6).

SEE PAGE 360

In this issue of *JACC: Case Reports*, Poller et al. (7) present a case of advanced CA_{AL} in which they performed a multimodal approach to monitor the response to treatment. Upon diagnosis, the patient was classified as Mayo stage III, and quantitative immunohistology on endomyocardial biopsy suggested the existence of intense myocardial inflammation. As the same investigators previously reported (8), this predicted a poor prognosis, and the patient was considered not eligible for SCT. In this context, as we previously discussed, bortezomib is the best treatment option. In addition, the investigators enrolled the patient in the phase III VITAL (The VITAL Amyloidosis Study, a Global Phase 3, Efficacy and Safety Study of NEOD001 in Patients With AL Amyloidosis) (NCT02312206) (9), and she was assigned to receive NEOD001, a humanized immunoglobulin-G1 κ monoclonal antibody that

*Editorials published in *JACC: Case Reports* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of *JACC: Case Reports* or the American College of Cardiology.

From the ^aAdvanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain; ^bInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain; ^cCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; and the ^dHeart Failure Unit, Department of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, Spain. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ISSN 2666-0849

<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.08.009>

368 Barge-Caballero et al.
Light-Chain Cardiac Amyloidosis

JACC: CASE REPORTS, VOL. 1, NO. 3, 2019
OCTOBER 2019:367-8

neutralizes soluble light-chain aggregates and promotes the clearance of insoluble amyloid material via macrophage signaling and phagocytosis. The authors assume that the investigators did not consider other therapeutic options (e.g., heart transplantation) due to a significant extracardiac organ involvement that contraindicated it, although they did not make a specific mention about this condition.

The main observation in this case was the favorable response of the left ventricle to treatment, which was accompanied by a transient improvement in the patient's clinical situation. The investigators related this improvement to the observed reduction of myocardial inflammation and amyloid deposits. Although the mechanism of cardiac dysfunction in AL is not completely understood, the available evidence points toward it as not being the only consequence of the distortion of tissue architecture caused by accumulation of amyloid deposits in the extracellular space (10). Light chains may induce cardiomyocyte dysfunction and death (a process called proteotoxicity) through an increase in oxidative stress and an inflammatory response. This case exemplifies the potential usefulness of monitoring myocardial inflammation in this disease to establish prognosis and guide therapy, including the use of immunomodulatory drugs (8). Regarding the reduction of amyloid deposits, the patient was treated with a fibril directed therapy, the antibody NEOD001. This pharmacological group can accelerate the removal of amyloid fibrils from affected tissues and may have a central role in the treatment of AL. NEOD001 was tested in a phase IIb study PRONTO (Global Phase 2b Study of NEOD001 in Previously Treated Subjects With Light Chain [AL] Amyloidosis; NCT02632786) and failed to meet the primary endpoint of cardiac response. Because of that, the phase III VITAL study was stopped prematurely, and development of the drug has been discontinued. Although the experience

with NEOD001 could be daunting, other antibodies such as anti-serum amyloid P are still promising.

As opposed to the left ventricle, the right ventricle showed progressive deterioration despite treatment, and the patient died due to refractory right heart failure 15 months after diagnosis. It is well known that right ventricular dysfunction is an adverse prognostic predictor in AL (11) and in other heart failure etiologies. This divergent response of both ventricles was highlighted by the investigators and is certainly interesting. However, although the investigators tried to give an explanation for this finding by suggesting a mechanism of amyloid-induced microvascular dysfunction, a single case might not be enough to establish a consistent hypothesis. More evidence is needed. Undoubtedly, this individual observation can be the basis for future research.

Finally, the investigators reflected on the need for invasive hemodynamic monitoring in cases in which development of pulmonary vascular disease and increased pulmonary artery pressure was suspected. In the authors' opinion, the attitude should be the same as in other heart failure etiologies, with the purpose of evaluating heart transplantation candidacy. The authors have serious doubts that the intensification of antiplasma cell therapies would be enough in that context, as stated by the investigators.

In conclusion, the case published by Poller et al. (7) is illustrative of AL amyloidosis with advanced cardiac involvement and suggests that there might be an opposite response of both ventricles to treatment. The authors encourage the investigators to continue their research in the field.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Gonzalo Barge-Caballero, Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Xubias de Arriba, 84. CP: 15006, A Coruña, Spain. E-mail: gonzalo.barge.caballero@sergas.es.

REFERENCES

1. Barge-Caballero G, Couto Mallón D, Barge-Caballero E, et al. How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis. *Cardiovasc* 2017;52:27-34.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-9.
3. González-López E, López-Sainz A, García-Pavón P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:991-1004.
4. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017;84:12-26.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95.
6. Aimo A, Buda G, Fontana M, et al. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: an update. *Int J Cardiol* 2018;271:152-60.
7. Poller W, Skurk C, Escher F, et al. Multimodality imaging reveals divergent responses of left and right heart to treatment in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2019;1:360-6.
8. Sieglismund CS, Escher F, Lassner D, et al. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:751-7.
9. Liedtke M, Merlini G, Landau H, et al. The VITAL amyloidosis study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, global, phase 3 study of NEOD001 in patients with AL amyloidosis and cardiac dysfunction. *Blood* 2016;128:5690.
10. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006;57:223-41.
11. Bodez D, Temacle J, Guellich A, et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:158-67.

KEY WORDS: cardiac amyloidosis, light chain, multimodality imaging